

# **ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ОРГАНІВ І СИСТЕМ**

*Методичні вказівки  
для самостійної позааудиторної  
підготовки студентів  
(спеціальність «Медицина» і «Стоматологія»)*

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Харківський національний медичний університет**

# **ПАТОФІЗІОЛОГІЯ**

# **ОРГАНІВ І СИСТЕМ**

*Методичні вказівки*  
*для самостійної позааудиторної*  
*підготовки студентів*  
*(спеціальність «Медицина» і «Стоматологія»)*

Затверджено  
Вченою радою ХНМУ.  
Протокол № 3 від 28.04.2022.

**Харків**  
**ХНМУ**  
**2022**

Патофізіологія органів и систем : метод. вказ. для самост. позааудитор. підготовки студентів (спеціальність «Медицина» і «Стоматологія» / упоряд. О. В. Ніколаєва, М. С. Мирошніченко, В. О. Бібіченко та ін. Харків : ХНМУ, 2022. 264 с.

Упорядники О. В. Ніколаєва  
М. С. Мирошніченко  
В. О. Бібіченко  
О. О. Павлова  
М. В. Ковальцова  
О. М. Коляда  
М. О. Кузнецова  
І. Ю. Кузьміна  
М. О. Кучерявченко  
О. Ю. Литвиненко  
О. В. Морозов  
Л. Г. Огнева  
Н. А. Сафаргаліна-Корнілова  
І. О. Сулхдост  
О. М. Шевченко  
Н. А. Шутова

## ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ

№	Тема	Стор.
1	Зміни загального об'єму крові. Якісні зміни еритроцитів та лейкоцитів. Еритроцитози . . . . .	5
2	Анемії: визначення поняття, загальні клінічні та гематологічні прояви. Постгеморагічна анемія. Анемії, спричинені порушенням еритропоезу. Гемолітичні анемії . . . . .	19
3	Лейкоцитози. Лейкопенії . . . . .	33
4	Лейкози . . . . .	42
5	Порушення системи гемостазу. Зміни фізико-хімічних властивостей крові	52
6	Патофізіологія системи кровообігу. Недостатність кровообігу. Патофізіологія серця. Недостатність серця . . . . .	79
7	Порушення ритму серцясерця . . . . .	93
8	Коронарогенні ушкодження міокарда. Коронарна недостатність. Ішемічна хвороба серця. Інфаркт міокарда. Кардіогенний шок . . . . .	110
9	Патофізіологія кровоносних судин. Артеріальна гіпер- та гіпотензія . . . . .	126
10	Судинна недостатність. Атеросклероз . . . . .	145
11	Патофізіологія зовнішнього дихання. Дихальна недостатність . . . . .	150
12	Патофізіологія системи травлення. Недостатність травлення. . . . .	161
13	Патофізіологія печінки. Печінкова недостатність . . . . .	175
14	Патофізіологія нирок. Ниркова недостатність . . . . .	186
15	Патофізіологія ендокринної системи . . . . .	204
16	Патофізіологія нервової системи . . . . .	230
17	Патофізіологія екстремальних станів. Етіологія, патогенез колаптоїдних станів. Етіологія, патогенез шоків станів . . . . .	244
18	Етіологія, патогенез коматозних станів . . . . .	254

## ЛІТЕРАТУРА

1. Патофізіологія : підручник / Ю.В. Биць та ін. ; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталю. 4-е вид., перероб. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2015. 752 с.
2. Атаман О.А. Патофізіологія : підручник : в 2 т. Вінниця : Нова Книга, 2017. Т. 2. Патофізіологія органів і систем. 448 с.
3. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Патологическая физиология : учеб. пособие : в 2 ч. Харьков: 2010. Ч. 2.: Частная патология. 356 с.
4. Патофизиология : ученик : в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. Т.2. 640 с.
5. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс / пер. с англ. Москва : Мир, 1989. 656 с.
6. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови / пер. с англ. Н.Б. Серебряной, В.И. Соловьева. Москва : «Издательство БИНОМ», 2009. 448 с.
7. R.S. Cotran., V. Kumar, S.L. Robbins. Robbins Pathology basis of disease. 2000. P. 15.
8. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии : учебник: в 3 ч. Санкт-Петербург : ЭЛБИ, 2000. Ч. 2. Основы патохимии. 688 с.
9. Гриппи М.А. Патофизиология легких : монография / ред. Ю.В. Наточин, пер. с англ. Ю.М. Шапкайтц. Москва–Санкт-Петербург: ЗАО «Изд-во БИНОМ», Невский диалект, 2000. 2-е изд., испр. 344 с.
10. Физиология и патология сердца : монографія : в 2 т. / под ред. Н. Сперелакиса, Л.В. Рознштрауха ; пер. с англ. В.В. Нестеренко. Москва : Медицина. Т. 1.1988. 624 с. Т. 2. 1990. 624 с.
11. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). Москва : Медицина, 1989. 368 с.
12. Вильям М. Кеттайл, Рональд А. Арки. Патофизиология эндокринной системы / пер. с англ. Москва : «Издательство БИНОМ», 2010. 336 с.
13. Хендерсон Дж.М. Патофизиология органов пищеварения / пер. с англ. Москва : «Издательство БИНОМ», 2010. 272 с.
14. Шейман Д.А. Патофизиология почки / пер. с англ. Л. Певзнера. Москва : «Издательство БИНОМ», 2007. 208 с.

## **ЗМІНИ ЗАГАЛЬНОГО ОБ'ЄМУ КРОВІ. ЯКІСНІ ЗМІНИ ЕРИТРОЦИТІВ І ЛЕЙКОЦИТІВ. ЕРИТРОЦИТОЗИ**

**Актуальність теми.** Внутрішнє середовище організму, яке об'єднує на гуморальному рівні всі органи і системи, представлено трьома складовими – кров'ю, лімфою та інтерстиціальною рідиною, склад і властивості яких тісно пов'язані між собою, а узгодженість в роботі забезпечує підтримання сталості внутрішнього середовища організму (гомеостазу). Система крові, так само як і інші системи організму людини, може змінюватися під впливом чинників зовнішнього середовища або в результаті порушення діяльності тих чи інших органів і систем, які здійснюють сталість морфологічного, білкового, іонного, електролітного, газового та інших складових крові. Внаслідок цього порушуються властиві крові функції. Уміння інтерпретувати зміну загального обсягу (маси) крові та її формених елементів (еритроцитів і лейкоцитів) важливі для лікаря будь-якого фаху.

**Загальна мета** – вміти визначати зміни загального об'єму крові, а також якісні зміни еритроцитів і лейкоцитів.

### **Конкретні цілі**

1. На підставі даних гематокриту (Ht) виявити зміни загального обсягу крові і дати їх характеристику.
2. Охарактеризувати можливі якісні зміни еритроцитів, що зустрічаються при анеміях, виявити їх наявність при мікроскопії мазка крові тварини з експериментальною анемією.
3. Описати можливі якісні зміни лейкоцитів.

### **Базові знання і навички**

1. Знати основні етапи кровотворення і фізіологію системи гемостазу.
2. Знати функціональне значення клітин крові: еритроцитів, різних класів лейкоцитів, тромбоцитів.
3. Знати нормативні показники периферичної крові і кісткового мозку (КМ) у дітей та дорослих.
4. Знати методику і проводити кількісне дослідження формених елементів у мазках крові.

### **ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Порушення загального об'єму крові. Нормоволемія. Види нормоволемії, причини їх розвитку.
2. Гіперволемія. Види, причини та механізми розвитку. Патогенетичне значення гіперволемії.
3. Гіповолемія. Види, причини та механізми розвитку. Патогенетичне значення гіповолемії.
4. Визначення понять «крововтрата», «кровотеча», «крововилив», «гематома». Етіологія і класифікація крововтрати.
5. Гостра крововтрата. Патогенез. Патологічні зміни, що виникають при крововтраті. Захисно-компенсаторні реакції при крововтраті.
6. Якісні зміни еритроцитів, їх причини.
7. Якісні зміни лейкоцитів, їх причини.
8. Еритроцитоз. Визначення поняття, види, етіологія, патогенез.

### **ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ**

**Особливості системи крові**, що впливають на характер патологічних процесів у цій системі:

1. Генетична детермінованість розмноження, диференціювання, обміну речовин і структури клітин всіх кров'яних паростків, що веде до геномних порушень або змін генетичної регуляції, які є причиною захворювань крові (лейкоз, спадкова нейтропенія, гемолітична анемія та ін.).

2. Висока гемопоетична активність гемопоетичних тканин, яка обумовлює її підвищену вразливість при дії мутагенних чинників (іонізуюча радіація, хімічні мутагени, віруси), цитостатиків, дефіциті пластичних матеріалів (заліза, білків, вітаміну В<sub>12</sub>, фолієвої кислоти та ін.). Це призводить до розвитку лейкозу, дефіцитної анемії, лейкої і тромбоцитопенії, виникнення мутантних клонів лейкоцитів, які продукують Ат проти власних клітин крові (аутоімунні анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії).

3. Регуляція утворення клітин крові за допомогою еритро-, лейко- і тромбоцитопоезису, при дефіциті яких виникають патологічні зміни крові.

4. Пошкодження судин, що викликає крововтрату, при якій зменшується загальний об'єм крові і порушуються її функції.

5. Патогенні агенти, що надходять у кров (бактерії, віруси, ендо- та екзогенні хімічні речовини), можуть викликати лізис кров'яних клітин і порушення їх антигенної структури, яке обумовлює вторинний цитоліз унаслідок аутоімунних реакцій.

6. Висока частота вторинних змін в системі крові обумовлена її функціональними особливостями. Так, збільшення утворення еритроцитів, що забезпечують дихальну функцію крові (транспорт О<sub>2</sub> і СО<sub>2</sub>), є компенсаторною реакцією системи крові на гіпоксію. При інфекційних захворюваннях часто посилюється лейкопоез, у крові збільшується кількість лейкоцитів, які беруть участь у захисних, в т. ч. імунних, реакціях організму. При пошкодженні судин перш за все активується згортання і система фібринолізу, що забезпечує зупинку кровотечі (гемостаз).

Система крові, так само як й інші системи організму людини, може змінюватися під дією факторів зовнішнього середовища або в результаті порушення діяльності тих чи інших органів і систем, що забезпечують сталість морфологічного, білкового, іонного, електролітного, газового та інших складових крові. Внаслідок цього порушуються властиві функції крові.

**За характером явищ, що спостерігаються, розрізняють зміни:**

- 1) загального об'єму (маси) крові (об'єму циркулюючої крові – ОЦК);
- 2) формених елементів крові (еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів);
- 3) біохімічного та фізико-хімічного складу крові, тобто зміни рідкої частини крові.

**Ці зміни виникають:**

- 1) при дії патогенних факторів безпосередньо на систему крові;
- 2) в результаті порушень її нейрогуморальної регуляції;
- 3) при ураженні інших органів і систем (в цьому випадку кров реагує вторинно).

## **ПОРУШЕННЯ ЗАГАЛЬНОГО ОБ'ЄМУ КРОВІ**

### **Нормоволемія**

Нормальний об'єм циркулюючої крові (ОЦК) позначається терміном **нормоволемія** (лат. *volumen* – обсяг). Він становить у середньому 1/13 маси тіла, тобто 7 %: у чоловіків трохи більше (7,7 л на 100 кг маси або 2,9 л на м<sup>2</sup> поверхні тіла), ніж у жінок (6,6 л на 100 кг маси або 2,5 л/м<sup>2</sup>).

Співвідношення об'єму еритроцитів і плазми крові відображає показник гематокриту (**Ht**).

**Залежно від рівня Ht розрізняють нормоволемію:**

1) **просту**, тобто без зміни Ht, коли об'єм формених елементів становить 43–45 %, а плазми – 55–57 %;

2) **поліцитемічну**, коли об'єм формених елементів становить 58 % і більше – спостерігається при переливанні невеликих кількостей еритроцитарної маси, при вторинному еритроцитозі (поліцитемії), що не привів до збільшення загального об'єму крові;

3) **олігоцитемічну**, коли об'єм еритроцитів становить менше 35 % – спостерігається при анеміях, що не супроводжуються змінами маси крові: постгеморагічній (коли об'єм крові нормалізувався за рахунок тканинної рідини, а кількість еритроцитів ще не відновилися), гемолітичній, дефіцитній, апластичній.

## Гіперволемія

Гіперволемія (гр. *plethora*) – збільшення ОЦК. Розрізняють гіперволемію просту, поліцитемічну та олігоцитемічну.

1. **Проста гіперволемія** – збільшення ОЦК при збереженні нормального співвідношення між еритроцитами і плазмою. Зустрічається рідко – при переливанні великої кількості крові або значному надходженні крові з депо (сильне фізичне напруження, перегрівання). Підвищення ОЦК на 100–150 % і більше супроводжується загрозливим станом через розлади гемодинаміки. Проста гіперволемія короткочасна, оскільки рідина виходить у тканини, залишаючи судинне русло, а еритроцити залишаються, що веде до згущення крові.

2. **Поліцитемічна гіперволемія** або справжня плетора (справжнє повнокров'я; *plethora vera*) – збільшення ОЦК за рахунок наростання кількості еритроцитів. Спостерігається при зниженні атмосферного тиску (гірська хвороба), також при різних захворюваннях, пов'язаних з кисневим голодуванням (вада серця, емфізема), і розглядається як компенсаторне явище. Однак при еритремії (хвороба Vaquez – Вакеза) поліцитемічна гіперволемія є наслідком пухлинного розростання клітин еритроцитарного ряду КМ.

3. **Олігоцитемічна гіперволемія** або гідремічна плетора – збільшення ОЦК за рахунок плазми. Виникає при затримці води в кров'яному руслі при захворюваннях нирок, патології водно-електролітного обміну, недостатності кровообігу, введенні кровозамінників. Її можна моделювати в експерименті шляхом внутрішньовенного введення тваринам ізотонічного розчину натрію хлориду.

### Патогенетичне значення гіперволемії

Збільшення ОЦК на 100 % не викликає особливих патологічних змін. Збільшення ОЦК на 150 % і більше супроводжується загрозливим станом через розлади гемодинаміки: перерозтягнення судин, різке зниження їх тону, підвищення проникності судинної стінки, вихід рідкої частини крові у тканини і серозні порожнини, згущення крові. Як наслідок, збільшується навантаження на серце, ускладнюється робота серцевого м'яза. Збільшення в'язкості (поліцитемічна гіперволемія) є причиною розладу периферичного кровообігу, що сприяє посиленню агрегації та аглютинації формених елементів і сприяє підвищеному утворенню тромбів.

## Гіповолемія

Гіповолемія (олігемія) – зменшення ОЦК. Спостерігається частіше, ніж гіперволемія. Розрізняють просту, поліцитемічну і олігоцитемічну гіповолемію.

1. **Проста гіповолемія** – зменшення ОЦК без зміни  $Ht$ . Виникає відразу після гострої крововтрати і зберігається до тих пір, поки рідина не перейде з тканини у кров.

2. **Поліцитемічна (ангідремічна) гіповолемія** – зменшення ОЦК внаслідок зменшення об'єму плазми при відносному збільшенні вмісту еритроцитів. Спостерігається при зневодненні організму (пронос, блювання, посилене потовиділення, гіпервентиляція), шоку (вихід рідини в тканини в результаті підвищення проникності стінок судин).

3. **Олігоцитемічна гіповолемія** – зниження об'єму крові з переважним зменшенням в ній клітин (еритроцитів). Спостерігається при гострій крововтраті в тих випадках, коли надходження крові та тканинної рідини в судинне русло не компенсує об'єм і особливо склад крові, при важких анеміях, що супроводжуються також зниженням об'єму крові.

### Патогенетичне значення гіповолемії

Зменшення кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові призводить до зниження кисневої ємності крові. Це обумовлює розвиток гіпоксії, ацидозу, зменшення  $pO_2$  венозної крові, що призводить до розладу органно-тканинного і периферичного кровообігу, підвищення в'язкості крові та агрегації клітин крові у мікросудинах органів і тканин, розвитку дисемінованого мікротромбозу.



## ПАТОФІЗІОЛОГІЯ КРОВОВТРАТИ

Вся периферична кров у вищих тварин і людини укладена в спеціальну систему трубок – кровоносні судини. При порушенні цілісності цієї системи кров виходить з кров'яного русла. Крововтрата є однією з найбільш частих причин гіповолемії.

**Крововтрата** (геморагія – гр. *haimorrhagia*, від *haima* – кров і *rhegnymi* – прориваю, те ж, що й кровотеча) – це патологічний процес, що виникає внаслідок кровотечі і характеризується складним комплексом патологічних порушень і компенсаторних реакцій, спрямованих на збільшення ОЦК і зменшення гіпоксії, обумовленої зниженням дихальної функції крові.

Крововтрата є наслідком **кровотечі (геморагії)** – виліву крові з пошкоджених кровоносних судин у зовнішнє середовище (зовнішня кровотеча) або у порожнини організму (внутрішня, порожнинна кровотеча). Скупчення крові в порожнинах організму позначають спеціальними термінами: **гемоторакс** – наявність крові в плевральній порожнині; **гемоперикардіум** – наявність крові в порожнині перикарда, **гемоперитоніум** – наявність крові в черевній порожнині, **гемартроз** – наявність крові в порожнині суглоба.

Кровотечу слід відрізнити від крововиливу і гематоми.

**Крововилив** – осередкове або дифузне просочування тканин кров'ю.

**Гематома** – локальне скупчення крові у тканині.

При крововиливі і гематомі із судинного русла виходить порівняно невеликий об'єм крові істотних розладів системного кровообігу не спостерігається. Порушення, що розвиваються в організмі визначаються роллю органа або тканини, в якій стався крововилив або сформувалася гематома. Найбільш небезпечні крововиливи в мозок і мозкові гематоми.

### Класифікація крововтрат

Певної класифікації крововтрат немає, існує кілька видів залежно від етіології кровотечі.

1. **За видом судини, що кровоточить:** артеріальні, венозні, артеріовенозні, капілярні, паренхіматозні.

#### 2. За клінічною картиною:

2.1. Зовнішні (кров із судини потрапляє у зовнішнє середовище).

2.2. Внутрішні (витікання крові із судин у тканини, порожнисті органи або порожнини тіла).

2.3. Приховані (без чіткої клінічної картини).

#### 3. За часом виникнення:

3.1. Первинні.

3.2. Вторинні.

#### 4. За темпами кровотечі:

4.1. Найгостріші (з великих судин, в лічені хвилини втрачається велика кількість крові).

4.2. Гострі (в межах години).

4.3. Підгострі (протягом доби).

4.4. Хронічні (протягом тижнів, місяців, років).

#### 5. За обсягом втраченої крові:

5.1. Легкі (до 20–25 % втрати крові).

5.2. Середні (25–35 %).

5.3. Важкі (понад 35–40 %).

#### 6. Патологоанатомічна класифікація кровотеч:

6.1. Кровотечі, що виникають внаслідок механічного руйнування стінок судин, а також при термічних ураженнях.

6.2. Ерозійні кровотечі, що виникають внаслідок руйнування стінки судини патологічним процесом (розпадом пухлини, пролежнів, гнійним розплавленням та ін.).

6.3. Діapedезні кровотечі (при порушенні проникності кровоносних судин).

## **7. За часом початку кровотечі після травми:**

7.1. Первинні (кровотеча починається відразу після травми).

7.2. Вторинні (кровотеча відтермінована в часі від моменту травми).

### **Етіологія крововтрати**

#### **Причини крововтрати**

1. Порушення цілісності стінок судин або серця при механічному впливі (розріз або розрив стінки), гнійному розплавленні стінки судин або руйнуванні її зростаючої пухлиною, розрив стінок шлуночків або передсердь у зоні інфаркту міокарда або аневризми.

2. Значне підвищення проникності стінок судин, особливо мікроциркуляторного русла: при променевій хворобі, екстрамедулярних осередках кровотворення (у пацієнтів з лейкозами), інфекційних процесах (висипний тиф, сепсис), важкому гіповітамінозі С (цинга).

3. Зниження згортання крові: гемофілія, тромбоцитопенія, дефіцит плазмових факторів згортання при захворюваннях печінки, синдром ДВЗ та ін.

#### **Умови, що впливають на перебіг і результат крововтрати**

##### **1. Особливості крововтрати**

**1.1. Об'єм втраченої крові.** Вихід із судинного русла до 20–25 % ОЦК не є небезпечним і компенсується включенням екстрених механізмів компенсації. Втрата 25–35 % ОЦК супроводжується значними порушеннями центральної та периферичної гемодинаміки. Втрата 50 % і більше ОЦК є летальною.

**1.2. Швидкість крововтрати.** Чим менша швидкість крововтрати, тим менш виражені розлади життєдіяльності організму. Так, втрата навіть половини ОЦК протягом кількох днів (при матковій, кишковій, гемороїдальній кровотечах), як правило, не призводить до смерті. Експериментально доведено, що при швидкій втраті 5 % крові АТ падає на 13 %; при повільній втраті 25 % крові АТ падає на 5 %.

Обсяг і швидкість крововтрати значною мірою залежать від величини і виду пошкодженої судини, механізму пошкодження (per rixin, per diapedesin, per diabrosin).

**2. Співвідношення активності факторів згортання, антизгортальної і фібринолітичної систем організму.**

Зниження активності або вмісту факторів згортання і/або підвищення антизгортальної і фібринолітичної систем, що веде до зниження згортання крові, може зумовити збільшення швидкості і об'єму крововтрати, що посилює її перебіг і наслідки.

**3. Швидкість включення і вираженість компенсаторних реакцій організму.**

**4. Реактивність організму,** яка залежить від статі (жінки менш чутливі до крововтрати), віку (дорослі переносять крововтрату легше, ніж діти), станів, що передують і супроводжують крововтрату (захворювання серця, глибокий наркоз, травматичний шок та ін.). При перегріванні або охолодженні наслідки крововтрати важчі, ніж при нормальній температурі тіла.

#### **Патогенез гострої крововтрати**

**У патогенезі гострої крововтрати умовно виділяють 3 стадії:**

**I. Початкова:** характеризується зменшенням ОЦК – простою (нормоцитемічною) гіповолемією, зниженням АТ, гіпоксією (переважно циркуляторного типу).

**II. Компенсаторна:** обумовлена включенням комплексу захисно-компенсаторних реакцій, спрямованих на ліквідацію наслідків втрати крові.

**III. Термінальна:** характеризується зростанням патологічних змін в організмі аж до летального результату. Розвивається при недостатності компенсаторних реакцій, а також при значній і швидкій крововтраті, на тлі дії несприятливих факторів і за відсутності лікувальних заходів.

На початковому етапі крововтрати більшою чи меншою мірою знижується ОЦК при збереженні нормального Ht (нормоцитемічна гіповолемія). У зв'язку з цим зменшується приплив венозної крові до серця, його ударний і хвилинний викид. Це призводить

до зниження АТ і перфузійного тиску в судинах органів і тканин. У результаті зменшується транспорт  $O_2$  і субстратів метаболізму з крові до клітин, а від останніх –  $CO_2$  і продуктів обміну речовин. Розвиваються капіляротрофічна недостатність, інтоксикація організму продуктами порушеного метаболізму, гіпоксія. Це викликає розлади функції органів і тканин, що нерідко супроводжується їх недостатністю, вираженою більшою чи меншою мірою. Істотно порушується життєдіяльність організму в цілому (рис. 1).

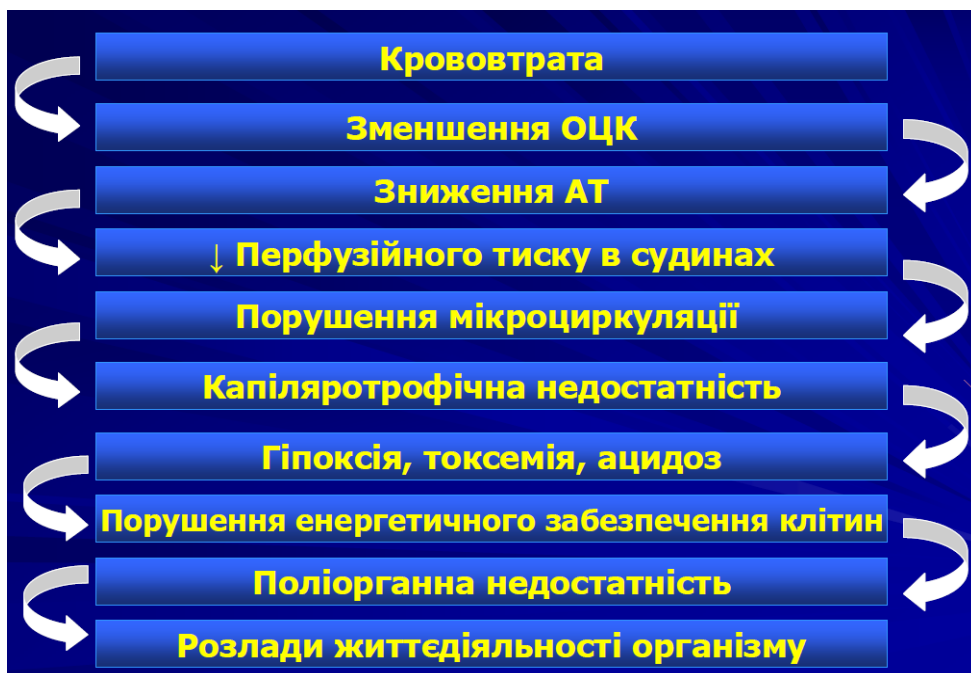


Рис. 1. Механізм розвитку патологічних змін в організмі при гострій крововтраті

Головною ланкою патогенезу гострої крововтрати є порушення, пов'язані зі зміною загальної гемодинаміки – зменшення ОЦК (гіповолемія) і обумовлене цим різке зниження АТ (гіпотензія) аж до крайнього його рівня – колапсу (рис. 2). На цьому тлі розвивається гіпоксемія, яка обумовлює розвиток власне патологічних змін в організмі (анемії, гіпоксії органів і тканин, ацидозу, інтоксикації), а з іншого, включає складний комплекс рефлекторних і гуморальних захисно-компенсаторних реакцій, спрямованих на відновлення і збереження гомеостазу.



Рис. 2. Головна ланка патогенезу гострої крововтрати

## Патологічні зміни, що виникають при крововтраті

1. **Порушення системної гемодинаміки** (зменшення ОЦК, зниження АТ) і місцевого кровообігу (мікроциркуляції) аж до розвитку шоку.

2. **Гостра постгеморагічна анемія.**

3. **Гіпоксія.** Спочатку є циркуляторною, а потім гемічною (анемічною).

4. **Негазовий (метаболічний) ацидоз.** Обумовлений гіпоксією і надходженням в кров молочної кислоти (МК).

5. **Порушення екскреторної функції нирок.** При зниженні АТ зменшується швидкість клуб очкової фільтрації і розвиваються явища гострої ниркової недостатності: олігурія, інтоксикація (азотемія).

Крайній ступінь розладів життєдіяльності організму позначається як постгеморагічний шок. Провідним механізмом його розвитку є зниження ОЦК, що викликає падіння АТ, порушення мікроциркуляції, розлади кровопостачання життєво важливих органів (ГМ, серця, нирок). Наслідком цього є розвиток гіпоксії, ацидозу та інтоксикації, що ускладнює перебіг шоку, створює «порочні кола» в його патогенезі та в кінцевому підсумку веде до смерті.

### Захисно-компенсаторні реакції при крововтраті

Залежно від термінів виникнення захисні реакції організму поділяють на термінові і нетермінові. Залежно від спрямованості виділяють такі групи механізмів компенсації, спрямовані на зменшення обсягу судинного русла:

- 1) спрямовані на збільшення ОЦК;
- 2) спрямовані на захист від гіпоксії;
- 3) спрямовані на відновлення складу крові.

### 1. Компенсаторні реакції, спрямовані на зменшення об'єму судинного русла (централізації кровообігу)

Мета даної групи реакцій – привести у відповідність об'єм судинного русла зі зменшеним ОЦК (централізація кровообігу). Це дозволяє на деякий час підтримати необхідний тиск крові і забезпечити кровопостачання життєво важливих органів. Механізм централізації кровообігу при гострій крововтраті представлені на *рис. 3*.

1. Зниження АТ → збудження барорецепторів → збудження САС → дія **катехоламінів** на  $\alpha$ -адренорецептори гладеньких м'язів артерій, артеріол, прекапілярних сфінктерів і вен.

2. Зменшення ОЦК і АТ → збудження волюмо- і барорецепторів → активація нейросекреторних клітин гіпоталамуса, які продукують **вазопресин** → дія цього гормону на  $V_1$ -рецептори гладеньких м'язів судин з подальшою вазоконстрикцією.

3. Зменшення ОЦК і активація САС → виділення клітинами ЮТА нирок **реніну** → активація РАС з утворенням ангіотензину II → спазм гладеньких м'язів кровоносних судин.



Рис. 3. Механізми централізації кровообігу при гострій крововтраті

**В результаті включення зазначених механізмів відбувається:**

- 1) спазм артеріол шкіри, м'язів, органів травної системи;
- 2) відкриття артеріовенозних анастомозів зазначених органів і тканин в результаті спазму прекапілярних сфінктерів;
- 3) **веноконстрикція** (скорочення гладеньких м'язів), що збільшує надходження крові до серця і зменшує ємність венозного відділу кровообігу.

## **2. Компенсаторні реакції, спрямовані на збільшення ОЦК**

Реакції цієї групи реалізуються в період часу від декількох годин до декількох діб після кровотечі. Збільшення ОЦК досягається за допомогою наступних механізмів (рис. 4).



**Рис. 4.** Механізми збільшення ОЦК при гострій кровотраті

**Перехід тканинної рідини в кровоносні судини.** Основу цього процесу складає механізм, описаний Старлінгом. У результаті зменшення ОЦК зменшується гідростатичний тиск у капілярах, що призводить до зменшення фільтрації  $H_2O$  в артеріальній частині капілярів і збільшення реабсорбції рідини у венозній. Зменшенню гідростатичного тиску сприяє спазм артеріол.

**Посилення реабсорбції води та іонів  $Na^+$  у нирках.** Ця реакція запобігає втраті рідини з сечею, обумовлюють її наступні механізми:

- а) дія вазопресину на  $V_2$ -рецептори епітелію дистальних звивистих каналців і збірних трубочок нирок; в результаті збільшується реабсорбція  $H_2O$ ;
- б) активація РАС з подальшим виділенням альдостерону, який підвищує реабсорбцію  $Na^+$  у дистальних звивистих каналцях;
- в) активація САС, що призводить до перерозподілу кровотоку між судинами кортикальних і юкстамедулярних нефронів, у результаті чого зростає площа та інтенсивність каналцевої реабсорбції  $H_2O$  і  $Na^+$ .

**Вихід крові з депо в кровоносне русло.** Основу цієї реакції становить активація САС і дія КА на судини печінки, селезінки, підшкірної жирової клітковини.

## **3. Компенсаторні реакції, спрямовані на компенсацію гіпоксії**

**1. Гіпервентиляція.** Прискорення і поглиблення дихання відбувається внаслідок рефлекторного збудження дихального центру імпульсами з хеморецепторів судинного русла, переважно синокаротидної та аортальної зон, які реагують на зміни хімічного складу крові (в першу чергу на накопичення  $CO_2$  та іонів водню). Гіпервентиляція супроводжується мобілізацією резервних альвеол і поліпшенням дифузії газів через альвеоларно-капілярні мембрани, що сприяє зменшенню дефіциту  $O_2$  в організмі.

2. **Посилення кровообігу** спрямоване на поліпшення доставки  $O_2$  тканинам. Реалізується за рахунок прискорення і посилення скорочень серця.

3. **Збільшення кількості еритроцитів і Hb** внаслідок виходу крові з депо, що збільшує кисневу ємність крові і забезпечує швидке пристосування до гіпоксії.

4. **Зміни кривої дисоціації оксигемоглобіну** полягають в тому, що при ацидозі посилюється здатність молекули Hb віддавати  $O_2$  тканинам.

5. **Реакція регуляторних систем (нервової та ендокринної)** на гіпоксію проявляється збудженням дихального і судинного нервових центрів, звільненням катехоламінів (КА), що забезпечує гіпервентиляцію, а також аварійну гіперфункцію серця і системи кровообігу в цілому.

6. **Активація системи утилізації  $O_2$  та енергоутворення.** Процес енергоутворення перебудовується на більш інтенсивний, яким є окислення бурштинової кислоти – сукцинату, кінетичні переваги якого – збільшення швидкості фосфорилування АДФ. КА і оксид азоту (II) активують цей процес, а ацетилхолін і серотонін – гальмують. У мітохондріях ГМ посилюється поєднання фосфорилування з окисленням, ефективніше використовуються запаси макроергічних сполук. У таких структурах, як мембрани, також існують швидкі пристосувальні зміни. Доведено, що під час гіпоксії дифузія газів ( $O_2$  і  $CO_2$ ) через мембрану може посилюватися завдяки конформаційній перебудові мембранних білкових молекул і змінами особливостей ліпідного шару.

Відновлення складу периферичної крові забезпечується довготривалими реакціями, які реалізуються в період часу від декількох діб до 1–2 тиж після кровотечі. В їх основі лежить циркуляторна (зменшення ОЦК) і гемічна (анемічна) гіпоксія. Основне значення надають кисневому голодуванню нирок, наслідком якого є утворення і надходження в кров великої кількості **ниркових еритропоетинів**.



**Рис. 5.** Механізми відновлення складу периферичної крові при гострій крововтраті

Компенсаторні реакції, що забезпечують відновлення складу периферичної крові діють на кровотворні клітини червоного КМ і стимулюють еритропоез. Еритропоетин діє на генетичний апарат еритропоетинчутливих клітин, які диференціюються в еритробласти і далі до зрілих еритроцитів, забезпечуючи прискорення ділення еритроїдних клітин і синтез гена Hb, активацію біосинтетичних і енергетичних процесів. Показником посиленого еритропоезу є збільшення числа ретикулоцитів у крові (на 5-у добу).

#### **Принципи терапії крововтрати**

##### **Етіотропна терапія**

Усунення причини крововтрати (відновлення цілісності судин, усунення дефіциту факторів згортання, заходи щодо зменшення проникності судинної стінки та ін.).

### **Патогенетична терапія**

1. Для відновлення ОЦК усувають або зменшують ступінь розладів центрального і органотканинного кровообігу (переливання крові, плазми, плазмозамінників).

2. Для нормалізації транскапілярного обміну слід усунути або зменшити ступінь розладів мікроциркуляції (вливання плазмозамінників).

3. Для усунення зрушень або зменшення ступеня водного, білкового та іонного дисбалансу треба вводити розчини, що містять білки та іони в кількості і співвідношенні, які усувають їх дисбаланс в організмі.

4. Для корекції КОС потрібно нормалізувати його показники. Для цього відновлюють ОЦК, усувають або зменшують ступінь розладів мікроциркуляції, вводять буферні розчини і нормалізують (активують) функції органів, що компенсують зрушення КОС.

### **Симптоматична терапія**

Спрямована на нормалізацію функцій органів і систем, порушених в результаті крововтрати та гіпоксії (ССС, дихальна, нирки, печінка).

### **ПОРУШЕННЯ СИСТЕМИ ЕРИТРОЦИТІВ**

Патологічні зміни еритроцитів можуть виникати в будь-яких клітинах еритроциту.

**Еритрон** – це сукупність нерухомих і циркулюючих клітин еритроцитарного ряду, які розташовані інтра- і екстравазально, мають такі стадії розвитку:

- 1) **утворення** (проліферуючі, дозріваючі, резервний пул в кровотворній тканині);
- 2) **функціонування** (циркулюючий пул у крові);
- 3) **загибелі** (у макрофагоцитах органів кроворуйнування).

### **Класифікація патологічних змін еритроцитів**

#### **1. Якісні зміни:**

1) **збільшення або зменшення в крові регенеративних форм еритроцитів** (клітин фізіологічної регенерації), які в нормі присутні в крові (ретикулоцити, поліхроматофільні еритроцити); поява в крові незрілих клітин еритроцитарного ряду, які в нормі знаходяться тільки в КМ (ацидофільні, поліхроматофільні, базофільні нормобласти);

2) **клітини патологічної регенерації еритроцитів** (в разі мегалобластного еритропоезу) у КМ і крові (базофільні, поліхроматофільні, ацидофільні мегалобласти і мегалоцити);

3) **дегенеративні зміни (дегенеративні форми) еритроцитів** (анізоцитоз, пойкилоцитоз, зміни забарвлення еритроцитів, патологічні включення).

2. **Кількісні зміни** (зміни кількості еритроцитів у крові порівняно з нормою):

1) збільшення еритроцитів в одиниці об'єму крові (еритроцитоз, поліцитемія);

2) зменшення кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові (еритроцитопенія, анемія).

#### **Якісні зміни еритроцитів**

#### **Причини якісних змін еритроцитів**

1. Порушення дозрівання еритроцитів у червоному КМ або збільшення проникності КМ-бар'єру, в результаті чого збільшується надходження в кров незрілих клітин з низьким вмістом НЬ (регенераторні форми еритроцитів).

2. Зміна типу кровотворення з еритробластичного на мегалобластичний, коли у КМ і крові з'являються мегалобласти і мегалоцити (клітини патологічної регенерації).

3. Набуті і спадкові порушення обміну речовин, складу і структури еритроцитів, що веде до появи в крові дегенеративних форм еритроцитів.

#### **Регенераторні форми еритроцитів**

Регенераторні форми еритроцитів (клітини фізіологічної регенерації) – це молоді незрілі клітини червоного паростка кровотворення, надходження яких у периферичну кров свідчить про посилення регенерації клітин еритроїдного ряду в червоному КМ або збільшення проникності кістковомозкового бар'єру.

До регенераторних форм відносяться ретикулоцити, поліхроматофіли, нормобласти.

**Ретикулоцити** виявляються в мазку крові при суправітальному фарбуванні (барвник бриліант крезил блау). Являють собою без'ядерні клітини брудно-зеленого забарвлення (колір «болотної зелені») з чорними включеннями у вигляді гранул (substantia granulofilamentosa). У нормі вміст їх становить 0,8–1 %. При посиленні регенерації клітин червоного паростка крові їх кількість може зростати до 50 %.

**Нормобласти** (ацидофільні, поліхроматофільні, базофільні). Це ядерні попередники еритроцитів. У нормі в периферичній крові відсутні, містяться тільки в червоному КМ. При посиленій регенерації клітин еритроцитарного ряду можуть з'являтися в крові ацидофільні і поліхроматофільні, рідше базофільні нормобласти. Іноді (при гіперрегенеративній анемії) в крові можна виявити еритробласти (попередники нормобластів).

#### **Дегенеративні форми еритроцитів**

Дегенеративними називають якісні зміни еритроцитів, що свідчать про неповноцінність цих клітин. До дегенеративних змін еритроцитів відносяться:

- 1) анізоцитоз;
- 2) пойкилоцитоз;
- 3) зміна кольору еритроцитів;
- 4) наявність патологічних включень.

**Анізоцитоз** – зміна величини еритроцитів. Можлива поява макроцитів (ерритроцитів із діаметром понад 8 мкм), мегалоцитів (діаметр > 9 мкм) і мікроцитів (клітин з діаметром менше 6,5 мкм). Середній діаметр нормального еритроцита близько 7,2 мкм.

**Пойкілоцитоз** – зміна форми еритроцитів. У нормі еритроцити мають форму двовогнутих дисків. В умовах патології можуть з'являтися грушоподібні, витягнуті, серпоподібні (дрепаноцити), фрагментовані (шистоцити), овальні (овалоцити), ротоподібні (стоматоцити), а також еритроцити сферичної форми (сфероцити).

**Зміна забарвлення еритроцитів** (залежить від вмісту в них Hb). Інтенсивно забарвлені еритроцити називають гіперхромними, з блідим забарвленням – гіпохромними. Еритроцити, у яких забарвлена тільки периферична частина, де знаходиться Hb, а в центрі є незабарвлене просвітлення, називають анулоцитами. У разі виражених відмінностей у забарвленні еритроцитів говорять про анізохромію.

**Наявність патологічних включень.** До патологічних включень відносяться **тільця Жолі** (утворення розміром 1–2 мкм, які є залишками ядерної субстанції); **кільця Кебота** (залишки ядерної оболонки, що мають форму кільця або вісімки); **базофільна зернистість цитоплазми** (сині гранули в еритроцитах (преципітати рибосом), що виявляються після фарбування мазка за Романовським і свідчать про токсичне ураження речовини червоного КМ); **тільця Паппенгейма** (темно-блакитні гранули тривалентного заліза в сидеробластах і сидероцитах); **тільця Гейнца–Ерліха** (сині преципітати Hb виявляються при суправітальному фарбуванні), кількістю понад 4 у разі спадкової ферменто- і гемоглобінопатії з порушенням антиоксидантних властивостей еритроцитів.

#### **Клітини патологічної регенерації еритроцитів**

Клітини патологічної регенерації еритроцитів з'являються в крові при зміні типу кровотворення з еритробластичного на мегалобластичний.

До клітин патологічної регенерації еритроцитів відносяться:

1. **Мегалобласти** – дуже великі клітини (12–15 мкм у діаметрі) з базофільною, поліхроматофільною або ацидофільною цитоплазмою, що містять велике, зазвичай ексцентрично розташоване, ядро з ніжною хроматиною сіткою.

2. **Мегалоцити** – без'ядерні клітини, які утворюються при дозріванні мегалобластів. Мають діаметр 10–12 мкм і більше, зазвичай інтенсивно забарвлені, трохи овальної форми, без притаманного еритроцитам просвітлення в центральній частині.

Поява зазначених клітин в КМ і в крові характерно для мегалобластичної анемії (В<sub>12</sub>-дефіцитної, фолієводефіцитної).



## Якісні зміни лейкоцитів

### Дегенеративні форми лейкоцитів

Найбільш часто зустрічаються такі їх форми:

#### 1. Нейтрофіли і моноцити з токсигенною зернистістю і вакуолізацією цитоплазми.

Токсична зернистість нейтрофілів виникає в результаті коагуляції білка цитоплазми під впливом інфекційного або токсичного агента. У цих випадках, крім характерної для нейтрофілів дрібної ніжної зернистості, у цитоплазмі з'являються великі грубі базофільно забарвлені гранули і вакуолі.

Вакуолізація цитоплазми і (рідше) ядра – ознака жирового переродження клітини. При фіксації препарату спиртом жир розчиняється і залишаються порожні ділянки, які не сприймають забарвлення («діряві лейкоцити»).

Токсична зернистість і вакуолізація цитоплазми нейтрофілів і моноцитів нерідко зустрічаються при тяжкому перебігу гнійно-запальних та інших захворювань, що супроводжуються вираженою інтоксикацією (сепсис, абсцес, променева хвороба).

1. **Гіперсегментовані нейтрофіли**, ядро яких складається з 6 і більше сегментів. Зустрічаються при  $V_{12}$ -фолієводефіцитній анемії, лейкозі, а також при деяких інфекціях і гнійно-запальних захворюваннях, відображаючи так званий ядерний зсув нейтрофілів вправо.

2. **Дегенеративні зміни лімфоцитів** у вигляді пікнотично зміненого ядра, іноді має двочасточкову будову, і слабкого розвитку або відсутності цитоплазми. Пікноз (ущільнення структури хроматину) і рексис ядра, розпад його на окремі, не пов'язані між собою пікнотичні частини.

3. **Тіні Боткіна–Гумпрехта** – це залишки пошкоджених лімфоцитів у вигляді скупчень світлих хроматинових тяжів. Голі лімфоцитарні ядра, а також тіні Боткіна–Гумпрехта зустрічаються при хронічному лімфолейкозі.

4. **Атипові мононуклеари (лімфомоноцити)** – клітини, що поєднують в собі деякі морфологічні ознаки лімфоцитів і моноцитів: вони більші, ніж звичайні лімфоцити, але за розмірами не досягають моноцитів, хоча і містять моноцитарне ядро. За морфологією лімфомоноцити нагадують бластні клітини і часто зустрічаються при інфекційному мононуклеозі.

5. **Гіпохроматоз** – втрата ядром здатності нормально фарбуватися, при цьому воно може зберігати чіткі контури (хроматиноліз) або не має їх (каріолізис).

6. **Анізоцитоз лейкоцитів** – поява мікро- та гігантських форм клітин.

7. **Тільця Князькова–Деле** – залишки в цитоплазмі базофілії у вигляді блідо-блакитних грудочок різної форми (зустрічаються при скарлатині, крупозній пневмонії та інших інфекціях).

## Кількісні зміни еритроцитів

### Причини кількісних змін еритроцитів

1. Порушення співвідношення між утворенням еритроцитів (еритропоез) та їх руйнуванням (еритродієрезом).

2. Втрата еритроцитів при порушенні цілісності судин (крововтрата).

3. Перерозподіл еритроцитів.

У нормі кількість еритроцитів у чоловіків становить  $4,5\text{--}5,5 \times 10^{12}/\text{л}$  віл крові або  $4,5\text{--}5,5$  Т/л, у жінок –  $3,5\text{--}4,5 \times 10^{12}/\text{л}$  або  $3,5\text{--}4,5$  Т/л (за Міжнародною системою одиниць (СІ) Т – тера =  $10^{12}$ ), Нв відповідно:  $130\text{--}160$  г/л ( $8,1\text{--}9,9$  ммоль/л) і  $120\text{--}140$  г/л ( $7,4\text{--}8,7$  ммоль/л). У дітей нормальна кількість еритроцитів  $4\text{--}4,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв –  $110\text{--}135$  г/л (у дітей до 6 років),  $120\text{--}140$  г/л (у дітей старше 6 років).

В умовах патології можливі два види зміни кількості еритроцитів і Нв в периферичній крові:

1) **еритроцитоз** – збільшення вмісту еритроцитів і Нв;

2) **анемія (еритроцитопенія)** – зменшення кількості еритроцитів і Нв.

## ЕРИТРОЦИТОЗ

**Еритроцитоз** – це збільшення в крові кількості еритроцитів понад  $6 \times 10^{12}$  в 1 л (6 Т/л) і Нв – порад 170 г/л.

Розрізняють первинні і вторинні еритроцитози.

**Первинні еритроцитози** – самостійні форми захворювання. Для них характерний абсолютний еритроцитоз – підвищення вмісту еритроцитів і Нв в одиниці об'єму крові внаслідок посилення еритропоезу і/або надходження еритроцитів у судинне русло з КМ. Первинні (абсолютні) еритроцитози поділяються на набуті і спадкові.

**Вторинні еритроцитози** – стани, що є симптомами інших хвороб або патологічних процесів. Усунення причин цих захворювань призводить до ліквідації вторинних еритроцитозів без проведення спеціального лікування. Вторинні еритроцитози поділяються на абсолютні (див. вище) і відносні, що виникають внаслідок збільшення вмісту еритроцитів і Нв в одиниці об'єму крові без активації їх продукції в КМ і без підвищення їх абсолютного числа в крові.

### Первинні еритроцитози

#### Первинні спадкові еритроцитози

До первинних спадкових еритроцитозів відносять ряд сімейних успадкованих немілопроліферативних захворювань з маловивченими на сьогоднішній день етіологією і патогенезом.

Причиною виникнення спадкового абсолютного еритроцитозу може бути генетично обумовлений дефект глобіну в молекулі Нв або дефіцит в еритроцитах 2,3 дифосфогліцерату, що є регулятором оксигенації і дезоксигенації Нв. При цьому підвищується спорідненість Нв до  $O_2$  і зменшується його віддача тканинам. Розвивається гіпоксія, стимулюється продукція еритропоетинів, під впливом яких посилюється еритроцитоз. Гіпоксичне або дисрегуляторне посилення утворення еритропоетинів супроводжується підвищенням функціональної активності еритроцитарного паростка КМ, що виражається збільшенням в крові вмісту еритроцитів, Нв, Нт. При цьому може збільшитися ОЦК, в'язкість крові, сповільнюється швидкість кровотоку, порушується серцева діяльність. Підвищується АТ, спостерігається повнокров'я внутрішніх органів, гіперемія шкіри і СО, посилюється тромбоутворення, а потім і кровоточивість (розвивається синдром ДВЗ).

#### Первинні набуті еритроцитози

Найбільш частою формою первинного набутого еритроцитозу є *еритремія (істинна поліцитемія, плетора, хвороба Вакеза)*, яка належить до мілопроліферативних захворювань. При даній патології кількість еритроцитів зростає первинно і необоротно в результаті гіперплазії, переважно, еритроїдного паростка КМ на тлі пухлинного розростання кістково-мозкової тканини.

#### В основі механізму розвитку еритроцитозу при хворобі Вакеза лежать:

- 1) збільшення в гемопоетичній тканині кількості проліферуючих пухлинних клітин-попередників мієлопоезу;
- 2) посилення проліферативного процесу.

Це відзначається не тільки у КМ, але також нерідко в селезінці і печінці, колонізованих клітинами-попередниками мієлопоезу. Про моноклональний характер мієлопроліферації при хворобі Вакеза свідчать факти виявлення в еритроцитах, гранулоцитах і тромбоцитах одного і того ж дефекту хромосом (аберації, анеуплоїдії) або дефектного ферменту, що кодується одним і тим же мутантним алелем.

Еритремія супроводжується суттєвими змінами у КМ, периферичній крові, а також порушеннями функції серцево-судинної та інших систем.

#### Клінічні прояви:

- 1) гіперемія шкіри і СО, синюшність через збільшення кількості відновленого Нв;
- 2) АГ (поєднання еритроцитозу з АГ називають синдромом Гайсбека);

- 3) збільшення серцевого викиду внаслідок гіперволемії (при тривалому перебігу еритремії серцевий викид знижується у зв'язку з розвитком СН);
- 4) підвищення ЗПСО (внаслідок гіперволемії);
- 5) активація системи «ренін-ангіотензин-альдостерон-антидіуретичний гормон» (наслідок порушення кровообігу в нирках, склерозування і тромбозу ниркових артерій);
- 6) розлади органо-тканинного кровотоку у вигляді ішемії, венозної гіперемії і стазу (обумовлені підвищенням в'язкості крові внаслідок поліцитемії);
- 7) порушення мікроциркуляції, переважно інтраваскулярного (уповільнення кровотоку в судинах мікроциркуляторного русла, стаз, турбулентний потік крові), обумовлені підвищенням в'язкості крові і мікротромбами в артеріях, венах, мікросудинах;
- 8) висока частота тромбозу судин (обумовлена поліцитемією, підвищенням в'язкості крові, зниженням швидкості кровотоку в судинах, тромбоцитозом, тромбоцитопатією, що сприяє адгезії і аглютинації формених елементів крові і вивільненню з них прокоагулянтів);
- 9) часті геморагії (обумовлені порушенням структури і функції тромбоцитів і еритроцитів і споживанням ними факторів гемокоагуляції).

#### **Зміни, що спостерігаються у КМ:**

- 1) пухлинна проліферація мієлоїдних клітин;
- 2) прискорення обміну заліза;
- 3) зменшення маси еритропоетичної тканини.

#### **Зміни, що спостерігаються у периферичній крові:**

- 1) зміни Ht: 65 % формених елементів і 35 % плазми, але загальний обсяг плазми збільшений (гіперволемія);
- 2) підвищення вмісту Hb (до 180–200 г/л); при цьому спостерігається гіпохромія еритроцитів, обумовлена відставанням синтезу Hb від темпів еритроїдної проліферації;
- 3) ретикулоцитоз;
- 4) тромбоцитоз;
- 5) гранулоцитоз (лейкоцити 15–20–10<sup>9</sup>/л): нейтрофілія (з ядерним зсувом вліво до метамієлоцитів і навіть мієлоцитів), еозинофілія і базофілія;
- 6) на фінальних етапах хвороби – еритропенія, тромбоцитопенія і навіть панцитопенія (знижується кількість всіх або багатьох клітин мієлоїдного ряду у зв'язку зі зменшенням маси еритропоетичної тканини у КМ і постгеморагічним мієлофіброзом);
- 7) різке збільшення в'язкості крові, що призводить до зниження ШОЕ (інколи до 0).

### **Вторинні еритроцитози**

#### **Вторинні абсолютні еритроцитози**

Вторинні абсолютні еритроцитози – стани, що характеризуються збільшенням числа еритроцитів в одиниці об'єму крові в результаті активації еритропоезу і виходу надлишку еритроцитів із КМ у судинне русло.

#### **Причини вторинного абсолютного еритроцитозу:**

- 1) підвищення утворення еритропоетину;
- 2) підвищення чутливості до еритропоетину еритроїдних клітин.

#### **Найбільш часто це обумовлено:**

- 1) загальною, як правило, хронічною гіпоксією будь-якого генезу (у всіх випадках посилюється утилізація O<sub>2</sub> і розвивається гіпоксія, що призводить до утворення еритропоетину); гіпоксія є фактором, який стимулює продукцію еритропоетину, у зв'язку з цим еритроцитоз є обов'язковим симптомом як екзогенних гіпоксичних станів, так і ендогенних; еритроцитоз при гіпоксії має адаптивний характер.
- 2) ішемією нирки або обох нирок, рідше печінки, селезінки (при полікістозі, набряку, запаленні, стенозі артерій);
- 3) пухлинний ріст, що супроводжується надмірною продукцією еритропоетину (наприклад, новоутворення нирки (нефрома), печінки, селезінки, матки).

### **Зміни, що спостерігаються в периферичній крові:**

- 1) еритроцитоз;
- 2) ретикулоцитоз;
- 3) поліцитемична гіперволемія;
- 4) підвищення Ht;
- 5) підвищення в'язкості крові.

### **Зміни, що спостерігаються у КМ:**

- 1) збільшення числа проліферуючих клітин еритроїдного паростка КМ (під впливом еритропоетинів і/або у зв'язку з підвищенням чутливості до них клітин-мішеней);
- 2) зростання кількості еритроїдних клітин різного ступеня зрілості (від еритробластів до ретикулоцитів і еритроцитів);
- 3) при тривалому значному еритроцитозі відбувається гіпертрофія міокарда; на відміну від істинної поліцитемії, вторинні абсолютні еритроцитози, як правило, не супроводжуються тромбоцитозом і лейкоцитозом.

### **Вторинні відносні еритроцитози**

Характеризуються збільшенням вмісту еритроцитів і Hb в одиниці об'єму крові без активації їх продукції в КМ і без підвищення їх абсолютного числа в крові.

### **Причини вторинних відносних еритроцитозів:**

- 1) зниження об'єму плазми крові (гемоконцентрація) при втраті організмом рідини (діарея, блювання, плазморагія при опіковій хвороби, лімфорагія), що забезпечує розвиток поліцитемичної гіповолемії;
- 2) викид у циркулюючу кров еритроцитів з органів і тканин, що їх депонують (при стрес-реакції, гострій гіпоксії, гіперкатехоламінемії) з розвитком поліцитемичної гіперволемії).

### **Зміни, що спостерігаються у периферичній крові:**

- 1) підвищення Ht;
- 2) нормо- або гіповолемічна поліцитемія (в основному за рахунок еритроцитозу);
- 3) підвищення в'язкості крові.

Дата	Бал	Підпис викладача

## **АНЕМІЇ: ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТТЯ, ЗАГАЛЬНІ КЛІНІЧНІ ТА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ. ПОСТГЕМОРАГІЧНА АНЕМІЯ. АНЕМІЇ, СПРИЧИНЕНІ ПОРУШЕННЯМ ЕРИТРОПОЕЗУ. ГЕМОЛІТИЧНІ АНЕМІЇ**

**Актуальність теми.** Анемія – дуже частий гематологічний симптом при різноманітних захворюваннях (патології ШКТ, нирок, колагенозах, інфекційних і паразитарних захворюваннях, злоякісних новоутвореннях, акушерській і гінекологічній патології, ряді ендокринних захворювань, вроджених і набутих захворювань дітей раннього віку, різних інтоксикаціях та ін.). Крім того, анемія може мати первинний характер, бути самостійним гематологічним захворюванням. Патофізіологічні механізми розвитку анемічних станів дуже складні та різноманітні. Знання основних гематологічних проявів анемії, причин і механізмів розвитку в кожному конкретному випадку дає можливість лікарю не тільки вчасно поставити діагноз, а й намітити заходи щодо профілактики і раціональної патогенетичної терапії цього виду патології.

**Загальна мета** – вміти визначати, використовуючи дані кількісних і якісних змін еритроцитів, наявність анемічних станів та їх характер відповідно до наявних класифікацій.

### **Для цього необхідно уміти (конкретні цілі):**

1. За даними числа еритроцитів, концентрації Hb і колірного показника (КП) вирішити питання про наявність анемії.
2. Класифікувати анемію з урахуванням етіології, патогенезу, кількісних і якісних змін еритроцитів і еритропоезу динаміки перебігу.

3. Узагальнювати отримані дані про кількісні і якісні зміни еритроцитів і на підставі цього дати висновок щодо характеру анемії.

### Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навички

#### Вміги:

- 1) дати характеристику основних етапів утворення еритроцитів;
- 2) знати нормальні параметри числа еритроцитів, концентрації Нб, КП та кількості ретикулоцитів у дорослої людини і дітей;
- 3) визначити число еритроцитів, концентрацію Нб, КП і кількість ретикулоцитів у крові.

### ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Анемія. Визначення поняття. Класифікація анемії. Загальні клінічні та гематологічні ознаки.
2. Постгеморагічна анемія.
3. Залізодефіцитна анемія. Етіологія, патогенез, провідні клінічні синдроми.
4. В<sub>12</sub>- і фолієводефіцитна анемія. Етіологія, патогенез, провідні клінічні синдроми.
5. Гіпо- та апластичні анемії. Етіологія, патогенез, провідні клінічні синдроми.
6. Гемолітичні анемії. Класифікація. Основні клінічні синдроми.
7. Внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів. Причини, механізми. Зміни, що розвиваються в організмі внаслідок внутрішньосудинного гемолізу. Клінічні та лабораторні ознаки внутрішньосудинного гемолізу.
8. Внутрішньоклітинний гемоліз еритроцитів. Причини, механізми. Зміни, що розвиваються в організмі внаслідок внутрішньоклітинного гемолізу. Клінічні та лабораторні ознаки внутрішньоклітинного гемолізу.
9. Спадкові гемолітичні анемії. Ферментопатії. Мембранопатії. Гемоглобінопатії.
10. Набуті гемолітичні анемії. Причини і механізми розвитку.

### ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

**Анемія (недокрів'я)** – це зменшення кількості еритроцитів і НЬ в одиниці об'єму крові, яке нерідко поєднується зі змінами їх якості.

З практичної точки зору основною характеристикою анемії є зниження вмісту НЬ в одиниці об'єму крові. Отже, суть анемії та її значення для організму визначаються, перш за все, зменшенням кисневої ємності крові, що призводить до **гіпоксії гемічного типу**. Саме з гіпоксією пов'язані основні клінічні симптоми і розлади життєдіяльності у хворих (рис. 6).



Рис. 6. Патогенез анемії

Від анемії слід відрізняти **гідремію** – стани, обумовлені збільшенням рідкої частини крові (гемодилуція) при нормальному загальному вмісті в організмі НЬ і еритроцитів. Концентрація НЬ в одиниці об'єму крові при цьому знижена, що дає формальну картину анемії. У такій ситуації говорять про хибну анемію. Вона може спостерігатися, зокрема, після інфузії великої кількості рідини або при затримці води в організмі.

#### **Механізми компенсації гіпоксії при анемії**

1. Гіпервентиляція.
2. Посилення кровообігу.
3. Збільшення кількості еритроцитів і НЬ (посилення еритропоезу – лейкоеритроїдне співвідношення у КМ змінюється з 3:1 до 1:1 і навіть 1:3; в крові збільшується кількість клітин фізіологічної регенерації).
4. Зміни кривої дисоціації оксигемоглобіну (Hb-O<sub>2</sub>).
5. Реакція регуляторних систем (нервової та ендокринної).
6. Активація системи утилізації O<sub>2</sub> та енергоутворення.

#### **Загальні клінічні прояви анемії**

1. Анемічний синдром (блідість шкіри і видимих СО і симптоматика, обумовлена гіпоксією – швидка стомлюваність, слабкість, запаморочення).
2. Синдроми, обумовлені особливістю патогенезу кожного окремого виду анемії (при залізодефіцитній анемії (ЗДА) прояви сидеропенічного синдрому, при В<sub>12</sub>-фолієводефіцитній анемії – неврологічні розлади і ураження ШКТ, при гемолітичній анемії – жовтяниця).
3. Клінічна симптоматика, обумовлена компенсаторними реакціями, спрямованими на компенсацію гіпоксії (гіпервентиляція, тахікардія та ін.).

#### **Гематологічні ознаки анемії**

Гематологічні ознаки анемії поділяють на кількісні та якісні.

#### **Кількісні гематологічні ознаки анемії**

1. Зниження кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові (у чоловіків менше 4–10<sup>12</sup>/л, у жінок і дітей менше 3,5–10<sup>12</sup>/л).
2. Зниження концентрації НЬ (у чоловіків менше 130 г/л, у жінок менше 120 г/л, у дітей до 6 років менше 110 г/л, у дітей старше 6 років менше 120 г/л).
3. Зниження Ht (у чоловіків менше 43 %, у жінок менше 40 %).
4. Зміни КП (норма 0,85–1).

#### **Якісні гематологічні ознаки анемії**

- 1) наявність регенераторних форм еритроцитів;
- 2) наявність дегенеративних змін у клітинах еритроцитарного ряду;
- 3) наявність клітин патологічної регенерації.

#### **Класифікації анемії**

##### **За етіологією**

Етіологія	Анемії
Спадкові	Гемолітичні: гемоглобінопатії, ферментопатії, мембранопатії
Набуті	Постгеморагічні, дефіцитні, медикаментозні, інфекційні, гемолітичні (імунні), апластичні

##### **За регенераторною здатністю КМ**

Вид анемії	Кількість ретикулоцитів	Анемії
Регенераторна (норморегенераторна)	6–12 %	Дефіцитні анемії
Гіперрегенераторна	> 12 %	Гемолітичні, гостра постгеморагічна
Гіпорегенераторна	0–6 %	Гіпо- і апластичні анемії

##### **За типом еритропоезу**

Тип кровотворення	Анемії
Еритробластний	Залізо- та білководефіцитні, гемолітичні, постгеморагічні
Мегалобластний	Фолієводефіцитна, В <sub>12</sub> -дефіцитна

## Патогенетична

Патогенез	Анемії
Анемії внаслідок крововтрати	Постгеморагічні гострі і хронічні
Анемії внаслідок порушення еритропоезу	Дефіцитні, гіпопластичні, апластичні
Анемії внаслідок підвищеного кроворуйнування	Гемолітичні

## За колірним показником

Вид анемії по КП	КП	Анемії
Нормохромні	0,85–1,05	Гостра постгеморагічна, гемолітичні, гіпопластичні
Гіпохромні	< 0,85	Залізодефіцитна, хронічна постгеморагічна, сидеробластна, таласемія
Гіперхромні	> 1,05	V <sub>12</sub> -дефіцитна, фолієводефіцитна, підгостра та хронічна апластична

## Щодо змін розмірів еритроцитів

Вид анемії	Середній діаметр еритроцитів	Анемії
Нормоцитарна	7,2 мкм	Гостра постгеморагічна, дефіцитні, гемолітичні гіпопластичні
Мікроцитарна	< 6,5 мкм	Мікросфероцитоз (анемія Мінковського–Шоффара)
Макроцитарна	> 8 мкм	V <sub>12</sub> -дефіцитна, фолієводефіцитна, підгостра та хронічна апластична

## За клінічним перебігом

Вид анемії	Анемії
Гостра	Гостра постгеморагічна, імунні гемолітичні, гіпопластичні
Хронічна	Хронічна постгеморагічна, спадкові гемолітичні, аутоімунні гемолітичні, апластичні, дефіцитні.

## За ступенем тяжкості

Ступінь тяжкості	Вік, стать	Концентрація Нь	Кількість еритроцитів
Легка	Діти < 6 років	91–110 г/л	3–3,5×10 <sup>12</sup> /л
	Діти > 6 років	91–120 г/л	
	Дорослі	> 100 г/л	
Середньої важкості	Діти	71–90 г/л	2,5–3×10 <sup>12</sup> /л
	Дорослі	66–100 г/л	
Важка	Діти	< 70 г/л	< 2,5×10 <sup>12</sup> /л
	Дорослі	< 66 г/л	

## Сучасна класифікація анемії (за МКХ-10)

### Аліментарні анемії (D50 – D53)

D50 – Залізодефіцитна анемія

D50.0 – Залізодефіцитна анемія вторинна внаслідок крововтрати (хронічна)

D50.1 – Сидеропенічна анемія

D50.8 – Інші залізодефіцитні анемії

D50.9 – Залізодефіцитна анемія, неуточнена

D51 – Вітамін В<sub>12</sub>-дефіцитна анемія

D51.1 – Вітамін В<sub>12</sub>-дефіцитна анемія, обумовлена дефіцитом внутрішнього чинника

D52 – Фолієводефіцитна анемія

D53 – Інші аліментарні анемії

### Гемолітичні анемії (D56 – D59)

D56 – Таласемія

D57 – Серпоподібноклітинна анемія

D58 – Інші спадкові гемолітичні анемії

D59 – Набута анемія

### Апластичні та інші анемії (D60 – D64)

D61.0 – Конституційна апластична анемія

D61.1 – Апластична анемія, викликана лікарськими засобами

D61.2 – Апластична анемія, викликана іншими зовнішніми агентами

D61.3 – Ідіопатична апластична анемія

D62 – Гостра постгеморагічна анемія

## ПОСТГЕМОРАГІЧНІ АНЕМІЇ

Залежно від того, гострою або хронічною є крововтрата, розрізняють **гостру** або **хронічну** постгеморагічну анемію.

1. В першу чергу спостерігається проста гіповолемія і нормохромна анемія.

2. Через 2–3 дні олігоцитемічна гіповолемія (відносна еритропенія) за рахунок надходження тканинної рідини в кров'яне русло, абсолютна еритропенія за рахунок руйнування еритроцитів у клітинах системи мононуклеарних фагоцитів.

3. На 4–5-й день внаслідок посилення еритропоезу розвивається регенераторна анемія (збільшення й крові ретикулоцитів, поліхроматофілія, поява нормобластів).

Анемія є гіпохромною, в її патогенезі головну роль (особливо при хронічній крововтраті) має дефіцит заліза. Відзначаються гіпохромія, анізоцитоз (мікроцитоз). У важких випадках постгеморагічна анемія переходить у гіпо- та арегенеративну форму. Вирішальне значення має запас заліза в організмі.

### **АНЕМІЇ ВНАСЛІДОК ПОРУШЕННЯ ЕРИТРОПОЕЗУ (ДИЗЕРИТРОПОЕТИЧНІ)**

Це група анемій, при яких зниження об'єму еритрону і концентрації Hb обумовлюються недостатністю утворення еритроцитів і/або синтезу Hb.

#### **Класифікація дизеритропоетичних анемій:**

##### **1. За походженням:**

1.1. Набуті.

1.2. Спадково обумовлені.

##### **2. За механізмом порушення еритропоезу:**

2.1. Дефіцитні, що виникають внаслідок нестачі речовин, необхідних для кровотворення (заліза, міді, кобальту, білка, вітамінів B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, фолієвої кислоти).

2.2. Дисрегуляторні, що виникають у результаті розладів регуляції еритропоезу при порушенні співвідношення між еритропоетинами та інгібіторами еритропоезу (при хронічних захворюваннях нирок, гіпотиреозі, гіпофункції гіпофіза).

2.3. Мієлотоксичні, що розвиваються внаслідок ушкодження кровотворних клітин під дією екзогенних (віруси, хімічні агенти, радіація) і ендогенних (імунні фактори, токсичні продукти обміну речовин) факторів.

2.4. Метапластичні, пов'язані зі зменшенням плацдарму еритропоезу. Є наслідком заміщення еритроцитарного паростка іншою тканиною (лейкозними клітинами, СТ (фіброз), метастазами пухлин).

##### **3. Залежно від сутності процесів, що лежать в основі розвитку анемії:**

3.1. Порушення утворення еритроцитів: дефіцит кровотворних клітин внаслідок їх заміщення або пошкодження, порушення розмноження кровотворних клітин (порушення ресинтезу ДНК), дефекти дозрівання еритроцитів і виходу їх у кровотік.

3.2. Порушення синтезу Hb: дефіцит заліза, порушення синтезу порфіринів (спадкові порушення ферментів, отруєння свинцем, дефіцит вітаміну B<sub>6</sub>, розлад синтезу білкових ланцюгів молекул Hb).

#### **Дефіцитні анемії**

Розрізняють залізодефіцитні, білководефіцитні, вітамінодефіцитні (в першу чергу B<sub>12</sub>-дефіцитні, фолієводефіцитні) анемії.

#### **Залізодефіцитна анемія (ЗДА)**

ЗДА – це анемія, обумовлена нестачею заліза в організмі внаслідок порушення балансу між його надходженням, використанням і втратою. ЗДА відноситься до числа найбільш поширених захворювань у світі і становить 80–95 % всіх форм недокрів'я. Фізіологічна потреба дитячого організму в залізі становить 0,5–1,2 мг/добу, добова потреба дорослої людини – 1–1,1 мг/добу.

#### **Причини розвитку ЗДА:**

1. Недостатнє надходження заліза в організм:

1.1. Аліментарна недостатність заліза (неправильне вигодовування дітей раннього віку, порушення принципів раціонального харчування дорослих).



1.2. Порушення всмоктування заліза при хворобах ШКТ (гіпоацидний гастрит, хронічний ентерит), резекції шлунка, синдромі порушеного кишкового всмоктування.

1.3. Вживання продуктів, що гальмують всмоктування заліза.

2. Порушення використання заліза в організмі:

2.1. Порушення транспорту заліза (спадкова атрансферинемія; гіпотрансферинемія при патології печінки).

2.2. Порушення депонування заліза (гепатит, цироз печінки).

2.3. Недостатність утилізації заліза з його резерву (інфекції, інтоксикації та ін.).

3. Посилене використання заліза: підвищення потреби в залізі (у період зростання, статевого дозрівання, вагітності, лактації).

4. Крововтрати: повторні кровотечі.

5. Недостатній вихідний рівень заліза (дефіцит запасів заліза при народженні дитини).

### Патогенез ЗДА

Основною ланкою патогенезу ЗДА є зниження вмісту заліза в сироватці крові, КМ і депо. Зниження вмісту в крові заліза (сидеропенія) призводить до зниження насичення їм трансферину (до 10 %, в нормі – 30 %) і феритину (останній міститься в макрофагах), недостатнього надходження заліза в мітохондрії еритрокаріоцитів, зниження синтезу гема і глобіну (рис. 7). Знижується також активність залізовмісних і залізо залежних ферментів (каталази, глутатіонпероксидази) еритроцитів, що підвищує їх чутливість до гемолізуючої дії окислювачів. Збільшується неефективний еритропоез, тривалість життя еритроцитів коротшає.



Рис. 7. Патогенез порушень в організмі, що виникають внаслідок дефіциту заліза

### Провідні клінічні синдроми ЗДА:

1. **Гіпоксія.** Загальна слабкість, запаморочення, задишка, непритомність, тахікардія і відчуття серцебиття. Механізми гіпоксії: немічної – зменшення кисневої ємності крові, тканинної – порушення клітинного дихання та утилізації  $O_2$ .

2. **Сидеропенічний синдром.** Порушення смаку та нюху. Хворі часто їдять крейду, вугілля, глину, пісок, сирі крупи, тісто. Мають пристрасть до запахів гасу, бензину, ацетону, вихлопних газів автомобілів.

**3. Синдром трофічних порушень.** Сухість, тріщини шкіри і СО (ангулярний стоматит), ураження нігтів (витончення, зміна форми), атрофія сосочків язика (атрофічний глосит), гінгівіт, карієс, міокардіодистрофія, езофагіт, атрофічний гастрит. Розвиток зазначених порушень пов'язують 1) з гіпоксичним і вільнорадикальним пошкодженням клітин; 2) з розладом вторинних метаболічних шляхів, у здійсненні яких беруть участь ферменти, що містять залізо.

**4. Синдром м'язової слабкості.** Слабкість і підвищена стомлюваність скелетних м'язів, слабкість міокарда (вторинна кардіоміопатія – систолічний шум), порушення ковтання, порушення сечовипускання (дизурія). Розвиток зазначених симптомів обумовлений гіпоксією і зменшенням вмісту міоглобіну у м'язовій тканині.

**5. Гематологічний синдром** – порушення з боку периферичної крові і червоного КМ, які виявляються лабораторними та інструментальними методами дослідження.

**6. Зміни в гемограмі:**

- 1) зниження рівня Нв і кількості еритроцитів;
- 2) гіпохромія еритроцитів (КП 0,7 і менше) (поява анулоцитів);
- 3) поява дегенеративних форм еритроцитів – мікроцитоз, поїкілоцитоз;
- 4) можливе незначне зменшення регенераторних форм еритроцитів (ретикулоцитів, поліхроматофілія).

**7. Зміна біохімічних показників крові:**

- 1) зниження рівня сироваткового заліза < 10,0 (норма 12,5–30,4 мкмоль/л);
- 2) підвищення загальної залізовв'язуючої здатності сироватки > 60 мкмоль/л;
- 3) підвищення латентної залізовв'язуючої здатності сироватки > 50 мкмоль/л;
- 4) зниження рівня сироваткового феритину < 15 мкг/л.

**8. Зміни в червоному КМ:**

- 1) зменшення вмісту сидеробластів і сидероцитів (еритробластів і нормоцитів, що містять гранули заліза) (норма 20–40 %);
- 2) збільшення вмісту базофільних і поліхроматофільних форм клітин еритроїдного ряду при одночасному зменшенні оксифільних (вказаний феномен отримав назву «синього кісткового мозку»).

***V<sub>12</sub>- і фолієводефіцитна анемія***

*V<sub>12</sub>*- і фолієводефіцитна анемія обумовлена дефіцитом вітаміну *V<sub>12</sub>* і фолієвої кислоти, в результаті чого порушується синтез нуклеїнових кислот і відбувається заміна еритробластичного типу кровотворення на мегалобластичний.

**Причини:**

1. Екзогенна (аліментарна) недостатність. Може розвинути у маленьких дітей при вигодовуванні козячим молоком або сухими молочними сумішами.
2. Порушення всмоктування вітаміну *V<sub>12</sub>* в тонкій кишці:
  - порушення утворення і секреції гастромукопротеїну (внутрішнього фактора Касла) при спадково обумовлених порушеннях, атрофії СО шлунка, аутоімунних пошкодженнях парієтальних клітин СО шлунка, після резекції шлунка або видалення більш 2/3 шлунка;
  - порушення функції тонкого кишечника (хронічна діарея (целиакія), резекція великих ділянок кишечника);
  - конкурентне використання вітаміну *V<sub>12</sub>* гельмінтами (дифілоботріоз) і мікрофлорою кишок.
3. Порушення утворення транскобаламінів у печінці.
4. Порушення депонування вітаміну *V<sub>12</sub>* у печінці (гепатит, цироз).
5. Посилення використання вітаміну *V<sub>12</sub>* (при вагітності).

**Патогенез порушень, що виникають в організмі внаслідок дефіциту вітаміну *V<sub>12</sub>* і фолієвої кислоти**

Дефіцит вітаміну *V<sub>12</sub>* призводить до розвитку розладів, пов'язаних з порушенням утворення двох його коферментних форм: метилкобаламіну і 5-дезоксіденозилкобаламіну.

1. При дефіциті **метилкобаламіну** порушується перетворення фолієвої кислоти в її кофермент – **тетрагідрофолієву** кислоту, без якої неможливий синтез **тимідинмонофосфату**, що входить до складу ДНК. Порушується поділ клітин, перш за все кровотворних і епітелію травного каналу.

2. Затримується розвиток і дозрівання еритрокаріоцитів, еритробластичний тип кровотворення змінюється мегалобластичним. Зростає неефективний еритропоез, тривалість життя еритроцитів скорочується у 2–4 рази.

3. Розвивається анемія, клітини патологічної регенерації та еритроцити з вираженими дегенеративними зрушеннями з'являються не тільки у КМ, але і в периферичній крові.

4. Зміни у клітинах мієлоїдного і мегакаріоцитарного ряду проявляються зменшенням кількості лейкоцитів і тромбоцитів, вираженою атипією клітин (гігантські нейтрофіли, мегакаріоцити з дегенеративними змінами в ядрі).

5. Виникнення атипового мітозу і гігантських клітин епітелію травного каналу призводить до розвитку запально-атрофічних процесів у СО (глосит, стоматит, езофагіт, гіпоацидний гастрит, ентерит). Це посилює первинне порушення секреції або всмоктування гастромукопротеїну і, отже, підсилює дефіцит вітаміну  $B_{12}$ .

6. В результаті недостатності 5-дезоксиденозилкобаламіну накопичується пропіонова і метилмалонова кислоти, токсичні для нервових клітин (в нормі 5-дезоксиденозилкобаламін бере участь в інактивації метилмалонової кислоти шляхом перетворення її на бурштинову). У нервових волокнах синтезуються жирні кислоти зі зміненою структурою, що призводить до порушення утворення мієліну і пошкодження аксонів. Розвивається дегенерація задніх і бічних стовпів спинного мозку (фунікулярний мієлоз), уражаються черепні і периферичні нерви.

### **Провідні клінічні синдроми $B_{12}$ та фолієводефіцитної анемії:**

1. Ураження ШКТ: розвиток запально-атрофічних змін в СО (глосит – «лакований» язик, афтозний стоматит, езофагіт, гіпоацидний гастрит, виразки шлунка і ДПК, ентерит), диспепсичні прояви, діарея (при фолієводефіцитній анемії).

2. Гепатолієнальний синдром (помірне збільшення печінки і селезінки).

3. Жовтяниця (субіктеричність склер, жовтяничність шкіри).

4. Ураження центральної і периферичної НС (парестезії, поліневрит, дегенерація периферичних нервів, фунікулярний мієлоз).

5. Гематологічний синдром – порушення з боку периферичної крові і червоного КМ, які виявляються лабораторними та інструментальними методами дослідження.

5.1. Зміни в гемограмі:

1) зниження рівня Hb і кількості еритроцитів;

2) гіперхромія еритроцитів (КП 1,7–1,8);

3) поява клітин патологічної регенерації (мегалоцитів і мегалобластів);

4) поява дегенеративних форм еритроцитів – анізоцитоз (макроцитоз), пойкилоцитоз;

5) наявність патологічних включень (тільця Жолі, кільця Кебота);

6) зменшення регенераторних форм еритроцитів (ретикулоцитів, поліхроматофілів);

7) зменшення вмісту гранулоцитів (особливо нейтрофілів) і тромбоцитів; виявляються гігантські нейтрофіли з гіперсегментованими ядрами (дегенеративний ядерний зсув вправо).

5.2. Зміни біохімічних показників крові:

1) гіпербілірубінемія за рахунок непрямой фракції внаслідок внутрішньокістково-мозкового руйнування еритроцитів;

2) зниження фолатів сироватки крові (при фолієводефіцитній анемії)

5.3. Зміни в червоному КМ: поява клітин патологічної регенерації (мегалоцитів і мегалобластів).

Класичний приклад  $B_{12}$ -фолієводефіцитної анемії – **перніціозна анемія Аддісона–Бірмера**. Спостерігається екстрамедулярне кровотворення, що наближає її до лейкозу.

### **Білководефіцитна анемія**

Білководефіцитна анемія (БДА) виникає в результаті порушення синтезу глобіну, тому що для синтезу 1 г Нв необхідне надходження 8 г білка.

**Причини** дефіциту білка:

- 1) нестача білка в їжі;
- 2) порушення травлення і всмоктування білка;
- 3) порушення синтезу білка в печінці;
- 4) підвищена потреба в білку;
- 5) посилений розпад білка;
- 6) посилене виведення білка.

**Патогенез БДА** пов'язаний зі зменшенням продукції нирками еритропоетинів із подальшим пригніченням еритропоезу. Дефіцит білка позначається на активності ферментів, що призводить до зниження всмоктування заліза і вітамінів.

Розвивається гіпохромна анемія з дегенеративними змінами еритроцитів. Спостерігаються інші явища, що характеризують білкову недостатність.

### **Гіпопластична (апластична) анемія**

Гіпопластична (апластична) анемія – це анемія, яка характеризується пригніченням кровотворної функції червоного КМ і проявляється недостатнім утворенням еритроцитів, гранулоцитів і тромбоцитів (панцитопенією) або одних еритроцитів (парціальна червоноклітинна аплазія) при відсутності діагностичних ознак лейкозу, мієлодиспластичного синдрому, мієлофіброзу і метастазів пухлини.

Розрізняють **набуті** і **спадково обумовлені** гіпопластичні анемії.

#### **Причини гіпопластичних анемій**

##### **1. Екзогенні етіологічні фактори:**

- 1.1. Фізичні: іонізуюча радіація.
- 1.2. Хімічні: бензол і його похідні, інсектициди, пестициди, свинець, пари ртуті.
- 1.3. Лікарські: цитостатики, сульфаніламід, левоміцетин, протитуберкульозні та протисудомні препарати, індометацин.
- 1.4. Інфекційні (біологічні): ВІЛ, віруси гепатиту, грипу, інфекційного мононуклеозу, парвовірус, мікобактерії туберкульозу та ін.

##### **2. Ендогенні етіологічні фактори:**

- 2.1. Генетичні дефекти еритропоезу.
- 2.2. Авто-Ат проти клітин еритропоетичної тканини.
- 2.3. Гіпофункція ендокринних залоз (гіпофіза, ЩЗ, яєчників та ін.).
- 2.4. Захворювання нирок, при яких порушується синтез еритропоетинів і збільшується вміст інгібіторів еритропоетину.

Виділяється також **ідіопатична форма анемії**, причину якої встановити не вдається (50–75 % усіх випадків гіпопластичних анемій).

Пригнічення кістково-мозкового кровотворення спостерігається при **метапластичній анемії**, коли причиною аплазії червоного паростка є лейкоз, мієлодиспластичний синдром, мієлофіброз і метастази раку.

#### **Патогенез гіпопластичної анемії**

У патогенезі гіпопластичної анемії провідне місце займають два механізми:

**Пошкодження стовбурових клітин.** Доказом цього є панцитопенія, тобто порушення утворення всіх формених елементів крові.

**Пошкодження клітин мікрооточення** – порушення стромальних клітин, які викликають істотний вплив на процеси розмноження і дозрівання клітин крові. Можливість реалізації даного патогенетичного механізму доводиться існуванням чистих ліній мишей («сталеві» миші) з первинними спадково зумовленими дефектами стромальних клітин. Для всіх представників «сталевих» мишей характерний розвиток гіпопластичної анемії.

## Провідні клінічні синдроми гіпопластичної анемії

1. **Анемічний:** блідість шкіри і СО (є єдиним клінічним синдромом при ізольованому ураженні еритроїдного паростка).

2. **Гіпоксія** (загальна слабкість, запаморочення, задишка, непритомність, тахікардія і відчуття серцебиття).

3. **Геморагічний** (внаслідок тромбоцитопенії): кровотечі, крововиливи, геморагічний висип (петехії, екхімози).

4. **Інфекційно-септичний** – запальні процеси інфекційної етіології (внаслідок гранулоцитопенії): виразкові ураження шкіри і СО, пневмонії, бронхіти, отити, пієлонефрити та ін.

5. **Гематологічний синдром** – порушення з боку периферичної крові і червоного КМ, які виявляються лабораторними та інструментальними методами дослідження.

### 5.1. Зміни в гемограмі:

1) зниження рівня Нв і кількості еритроцитів;

2) нормохромія еритроцитів (КП 0,85–1,05);

3) відсутність або різке зменшення регенераторних форм еритроцитів (ретикулоцитів, поліхроматофілів);

4) зменшення вмісту гранулоцитів (особливо нейтрофілів, абсолютна кількість яких менше  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) і тромбоцитів ( $< 100 \times 10^9/\text{л}$ );

5) кількість лімфоцитів може залишатися в нормі.

### 5.2. Зміни в червоному КМ

1) зменшення кількості кровотворних клітин;

2) збільшення вмісту жирової тканини (картина спустошення червоного КМ);

3) збільшення вмісту заліза в еритроблестах (залізо не використовується для цілей кровотворення).

## Спадкові апластичні анемії

**Анемія Фанконі.** Зазвичай виявляється у дітей в перші роки життя. Хлопчики хворіють удвічі частіше за дівчаток. Діти відстають у фізичному і розумовому розвитку. Відзначається мікроцефалія, аномалії розвитку очей (мікрофтальмія), нирок, верхнього піднебіння, кистей рук, характерна гіперпігментація шкіри. Зазвичай у віці 5–7 років і старше з'являється панцитопенія.

**Анемія Естрена–Дамешека** – спадкова анемія з панцитопенією без вроджених аномалій розвитку. Клініко-гематологічно аналогічна анемії Фанконі, але не супроводжується аномаліями розвитку. Хворі найчастіше вмирають від приєднання інфекції.

**Анемія Джосефса–Даймонда–Блекфена** – вроджена парціальна гіпопластична анемія. Як правило, виявляється на 1-му році життя дитини. Часто має доброякісний перебіг. Клінічна картина розвивається поступово: з'являється млявість, блідість шкіри і СО, знижується апетит. У крові знижується вміст Нв, еритроцитопенія, ретикулоцитопенія при нормальній кількості лейкоцитів і тромбоцитів.

## ГЕМОЛІТИЧНІ АНЕМІЇ

**Гемолітичні анемії** – група захворювань, що характеризуються зниженням середньої тривалості життя еритроцитів і переважанням інтенсивності гемолізу (руйнування) еритроцитів над їх утворенням.

Гемоліз еритроцитів може бути **внутрішньосудинним** і **позасудинним** (внутрішньоклітинним) – в селезінці, печінці або КМ.

### **Внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів**

Виникає в кровеносних судинах під дією факторів, що ушкоджують еритроцити. Ці фактори отримали назву гемолітичних. До них відносяться:

1) **фактори фізичної природи:** механічна травма, іонізуюча радіація, ультразвук, температура;

2) **хімічні агенти:** екзогенні (свинець, солі міді, фенілгідразин, резорцин), ендогенні (жовчні кислоти, продукти, що утворюються при опіковій хворобі, уремії), гемолітична отрута (змійна, бджолина, отрута деяких видів павуків);

3) **інфекційні агенти:** гемолітичний стрептокок, малярійний плазмодій, токсоплазма, лейшманії;

4) **імунні фактори:** гемолізини (Ат класу IgG), що викликають комплемент-залежний гемоліз.

### **Механізми внутрішньосудинного гемолізу**

1. **Механічний гемоліз** виникає внаслідок механічного руйнування мембран еритроцитів (при протезуванні кровоносних судин і клапанів серця, спленомегалії, тривалому марші або бігу по твердому ґрунті – маршовий гемоліз, маршова гемоглобінурія).

2. **Осмотичний гемоліз** виникає при перевищенні  $P_{осм}$  всередині еритроциту над  $P_{осм}$  плазми крові. У цьому випадку за законами осмосу вода надходить в еритроцит, збільшується його об'єм, може відбуватися розрив мембрани.

3. **Окислювальний гемоліз** розвивається в результаті перекисного окислення ліпідів і білків плазматичної мембрани еритроцитів, що призводить до підвищення проникності еритроцитарної мембрани і реалізації осмотичного механізму гемолізу.

4. **Детергентний гемоліз** пов'язаний з розчиненням ліпідних компонентів мембрани еритроцитів речовинами-детергентами, якими є жовчні кислоти (холемічний синдром), жиророзчинні хімічні агенти, деякі токсини бактерій.

5. **Комплемент-залежний гемоліз** обумовлений руйнуванням (перфорацією) мембрани еритроцитів активним комплементом. Цей механізм лежить в основі імунного гемолізу.

### **Порушення, що розвиваються внаслідок внутрішньосудинного гемолізу еритроцитів:**

Внутрішньосудинний гемоліз супроводжується виходом Hb з клітин в плазму, де він частково з'єднується з білком **гаптоглобіном**. При цьому відбуваються такі процеси.

1. Комплекс гаптоглобін+Hb поглинається макрофагами і викликає утворення і виділення останніми **макрофагальних еритропоетинів**, які, впливаючи на КМ, **стимулюють еритропоез**. У результаті у червоному КМ і периферичній крові з'являються ознаки посиленої регенерації клітин еритроїдного ряду (збільшується кількість ретикулоцитів).

2. Hb, що поглинається макрофагами, зазнає біохімічних перетворень, в результаті яких білкова частина молекули розщеплюється до амінокислот, а з гема утворюється **білірубін**. Він зв'язується з білками і надходить у кров (непрямий білірубін). У результаті розвивається синдром, відомий під назвою **гемолітична жовтяниця**.

3. Частина не пов'язаного з гаптоглобіном Hb фільтрується в нирках. Це призводить, з одного боку, до появи Hb у сечі (**гемоглобінурії**), з іншого, – до закупорювання пір ниркового фільтра, що може бути причиною розвитку **гострої ниркової недостатності (ГНН)**.

### **Клінічні та лабораторні ознаки внутрішньосудинного гемолізу:**

1) виражені симптоми інтоксикації (озноб, лихоманка).

2) біль різної локалізації (у нирках, серці, черевній порожнині) за рахунок розвитку інфарктів внаслідок тромбозу.

3) іктеричність склер і жовтяничність шкірного покриву;

4) різке підвищення рівня вільного Hb у сироватці крові;

5) різке зниження рівня гаптоглобіну;

6) вільний Hb сечі;

7) збільшення селезінки нехарактерне.

### **Внутрішньоклітинний гемоліз еритроцитів**

Внутрішньоклітинний гемоліз еритроцитів розвивається внаслідок поглинання і перетравлення еритроцитів макрофагами. В його основі можуть лежати наступні причини.

1. Поява **дефектних еритроцитів**. Зменшення пластичності еритроцитів та їх здатності до деформації, набряк призводять до того, що вони не можуть вільно проходити

через міжєндотеліальні щілини венозних синусів селезінки («селезінковий фільтр») і на довго затримуються в червоній пульпі, контактуючи з макрофагами. Це і викликає поглинання дефектних еритроцитів макрофагами.

2. Поява на поверхні еритроцитів **хімічних груп**, здатних специфічно взаємодіяти з рецепторами макрофагів. Такі групи виявляються при старінні еритроцитів (оголюються структури сіалових кислот еритроцитарної мембрани), а також при фіксації на їх поверхні Ат (з'являються B<sub>c</sub>-фрагменти Ig). В цьому випадку активується антитілозалежний фагоцитоз еритроцитів.

3. Гіперспленізм – збільшення фагоцитарної активності макрофагів селезінки.

**Порушення, що розвиваються внаслідок внутрішньоклітинного гемолізу еритроцитів**

Посилений фагоцитоз еритроцитів викликає такі зміни:

1. Утворення і виділення макрофагами еритропоєтинів, які, впливаючи на КМ, **стимулюють еритропоез**. У результаті в червоному КМ і периферичній крові з'являються ознаки посиленої регенерації клітин еритроїдного ряду.

2. Утворення великої кількості білірубину, що обумовлює розвиток **жовтяниці**.

3. Проліферацію макрофагів, яка призводить до збільшення селезінки (**спленомегалії**).

**Клінічні та лабораторні ознаки внутрішньоклітинного гемолізу:**

1) жовтяничність шкіри та склер;

2) спленомегалія;

3) збільшений вміст вільного білірубину;

4) зниження рівня гаптоглобіну.

**Класифікація гемолітичних анемії:**

**За походженням:**

**1. Набуті:**

1.1. Імунні (ізоімунні, гетероімунні, аутоімунні).

1.2. Токсичні.

1.3. Інфекційні.

1.4. Набуті мембранопатії (пароксизмальна нічна гемоглобінурія – хвороба Маркіафави–Мікеле).

1.5. Анемії, обумовлені механічним пошкодженням еритроцитів.

**2. Спадково обумовлені:**

2.1. Мембранопатії:

– мікросфероцитоз (анемія Мінковського–Шоффара);

– овалоцитоз;

– стоматоцитоз;

– акантоцитоз.

2.2. Ферментопатії:

– дефіцит ферментів пентозного циклу (глюкозо-6-фосфатдегідрогенази);

– дефіцит ферментів гліколізу (піруваткінази);

– дефіцит ферментів циклу глутатіону;

– дефіцит ферментів утилізації АТФ.

2.3. Гемоглобінопатії:

– якісні (серпоподібноклітинна анемія);

– кількісні (α-таласемія, β-таласемія).

**2. За причинами гемолізу:**

1) анемії, обумовлені екзоеритроцитарними факторами (екстракорпускулярні);

2) анемії, обумовлені ендоеритроцитарними факторами (ендокорпускулярні).

**3. За механізмами гемолізу:**

1) анемії зі внутрішньосудинним гемолізом;

2) анемії зі внутрішньоклітинним гемолізом.

#### **4. За клінічним перебігом:**

- 1) гострі;
- 2) хронічні.

#### **Основні клінічні синдроми гемолітичних анемії**

1. Гіпоксія, що обумовлена анемією і проявляється різкою слабкістю, неприємними відчуттями в серцевій ділянці, серцебиттям і задишкою.

2. Гемолітична жовтяниця.

3. Посилене утворення жовчних каменів, особливо білірубінових. Пояснюється значнішим збільшенням вмісту білірубіну в жовчі і збільшенням її в'язкості.

4. Гемоглобінурія, що розвивається при гемолізі. Нб, який звільняється зі зруйнованих еритроцитів, зв'язується білком плазми крові гаптоглобіном. 100 мл плазми крові містить стільки гаптоглобіну, що він може зв'язати 125 мг Нб. Якщо Нб в плазмі вище 125 мг %, то непов'язаний Нб проходить через нирковий фільтр і з'являється в сечі.

5. Спленомегалія, характерна для внутрішньоклітинного механізму гемолізу еритроцитів. В основі цього явища лежить підвищення функціональної активності макрофагів, що викликає їх активну проліферацію. Спленомегалія часто супроводжується збільшенням печінки (проліферація печінкових макрофагів).

6. Гемосидероз – відкладення гемосидерину в макрофагах. Гемосидерин – це частково денатурований і депротейнізований феритин, тобто білок, що містить багато заліза в негемовій формі (вміст заліза в гемосидерині 25–30 %).

7. Порушення мікроциркуляції, що часто виникають при інтенсивному гемолізі і обумовлені розвитком ДВЗ-синдрому.

8. Лихоманка, що розвивається в результаті різкої активації фагоцитарної функції макрофагів, внаслідок чого вони виділяють інтерлейкін-1.

#### **Периферична кров:**

1) зниження кількості еритроцитів і концентрації Нб, хоча при гемолізі його вміст може не зменшуватися за рахунок НЬ, що знаходиться в плазмі крові;

2) КП в нормі або дещо підвищений (у зв'язку з позаеритроцитарним Нб);

3) підвищення рівня регенераторних форм еритроцитів (ретикулоцитів, поліхроматофілів, нормоцитів).

#### **Червоний КМ:**

Лейкоеритроцитарний індекс 2:1, 1:1, 1:2 (в нормі 3:1) – посилена регенерація клітин червоного паростка крові.

Встановлено, що здоровий червоний КМ може компенсувати 6–8-кратне збільшення темпів руйнування еритроцитів без розвитку помітної анемії.

#### **Набуті гемолітичні анемії**

Набуті гемолітичні анемії або анемії від зовнішніх впливів:

- 1) токсичних речовин (токсична);
- 2) інфекційних агентів, імунних комплексів, у т. ч. при резус-несумісності (імунна);
- 4) механічної травми (механічна);
- 5) при гіперспленізмі;
- 6) при набутих мембранопатіях (пароксизмальна нічна гемоглобінурія).

**Гемолітична хвороба новонароджених.** Виникає в результаті гемолізу еритроцитів плоду і новонародженого, викликаного **антитілами** матері. Найбільш часто зустрічаються два варіанти ГХН – резус (Rh)-конфлікт і АВ0-конфлікт.

Резус-конфлікт розвивається в разі Rh-негативної матері, вагітної Rh-позитивним плодом. АВ0-конфлікт найчастіше виникає в ситуаціях, коли мати має групу крові 0 (I), плід – А (II) або В (III).

Гемоліз еритроцитів внутрішньосудинний.



## Спадкові гемолітичні анемії

Спадкова анемія – стан, при якому гемоліз еритроцитів пов'язаний із генетичними порушеннями активності ферментів, синтезу Hb або структури мембран. Розрізняють: 1) ензимопатії (ферментопатії); 2) гемоглобінопатії; 3) мембранопатії.

### Ензимопатії

Ензимопатії обумовлені генетичним дефіцитом в еритроцитах глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази, фосфогліцератмутази, піруваткінази та інших ферментів. При дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази порушується пентозофосфатний цикл і не відновлюється глутатіон, через це підвищується проникність мембрани еритроцитів для натрію, відбувається набухання і внутрішньосудинний гемоліз при впливі ліків-окислювачів (хінін, сульфаніламід, ацетилсаліцилова кислота), а також при вживанні в їжу кінських бобів – *Vicia faba* (тому ця анемія називається **фавізм**). Вона успадковується домінантно, зчеплено з X-хромосою.

### Гемоглобінопатії

До гемоглобінопатій відносяться серпоподібноклітинна анемія і таласемія.

**Серпоподібноклітинна анемія** успадковується з неповним домінуванням. Внаслідок мутації гена, що регулює синтез нормального гемоглобіну (HbA) дорослої людини, синтезується HbS, в Р-ланцюгу якого **глутамінова кислота** замінена **валіном**. При гіпоксії, ацидозі низькорозчинний відновлений HbS випадає в кристали, що деформують еритроцити (серпоподібність). Спостерігається масовий розпад цих еритроцитів (внутрішньоклітинний гемоліз).

**Таласемія** (хвороба Кулі, мішенеподібноклітинна гемолітична анемія, середземноморська хвороба) характеризується спадковим порушенням синтезу  $\alpha$ - і Р-ланцюжків молекули Hb. Відповідно розрізняють  $\alpha$ -<sup>3</sup>  $\beta$ -таласемію.

При  **$\alpha$ -таласемії** повністю вимикається синтез  $\alpha$ -ланцюгів і відбувається надлишковий синтез 0-ланцюгів. Тобто не можуть утворюватися всі нормальні гемоглобіни (A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> і F), синтезується HbH (тетрамер  $\beta$ -4), який відкладається у вигляді базофільної пунктації в еритроцитах. У новонароджених, для яких в нормі характерний HbF –  $\alpha$ 2 $\gamma$ 2, надмірно утворюються  $\gamma$ -ланцюги, тобто синтезується тетрамер  $\gamma$ -4 (гемоглобін Bart). Успадковується аутосомно-домінантно.

При  **$\beta$ -таласемії** порушується синтез  $\beta$ -ланцюгів Hb, тому не утворюється HbA, (в нормі у дорослих він переважає – 96–99 %) і компенсаторно надлишково утворюється HbF ( $\alpha$ 2 $\gamma$ 2) і HbA2 ( $\alpha$ 2 $\delta$ 2). Успадковується домінантно.

Клінічно буває велика (у дітей-гомозигот) і мала (у дітей-гетерозигот) таласемія.

Характерні мішенеподібні еритроцити у периферичній крові (центральне розташування Hb), тривалість їх життя зменшена до 30 днів, вони піддаються внутрішньоклітинному гемолізу.

### Мембранопатії

Мембранопатії обумовлені дефектом білкових і ліпідних компонентів мембран.

**Мікросфероцитарна гемолітична анемія (хвороба Мінковського–Шоффара)**. Успадковується за аутосомно-домінантним типом. Спостерігається спадковий дефект білків мембрани (**дефіцит у мембрані еритроцитів кальцій-залежної АТФ-ази, холестерину, фосфоліпідів**), що веде до підвищення проникності мембрани для натрію і води, набухання еритроцитів і перетворення їх на сфероцити, гемолізу (внутрішньоклітинного). В подальшому розміри еритроцитів зменшуються при проходженні (пасажі) через синусоїди селезінки, їх мембрана «зчісується» з поверхні, а еритроцит зменшується в розмірах (мікροцитоз), зберігаючи сферичну форму. Тривалість життя мікросфероцитів 8–14 днів (замість 120).

Може бути деформація черепа, полідактилія, високе («готичне») піднебіння. Ці зміни обумовлені розширенням плацдарму кровотворення, який переміщується в період зростання з плоских кісток до трубчастих. Шкіра і видимі СО різною мірою жовтяничні,

що залежить від фази хвороби: гемолітичний криз або ремісія. Збільшена селезінка, іноді і печінка; нерідкі холелітіаз і напади жовчної коліки.

Характерна нормохромна анемія, мікросфероцитоз. Концентрація Hb поза гемолітичним кризом зберігається на рівні 90–100 г/л, а під час кризи знижується до 40–50 г/л. Кількість ретикулоцитів збільшена як в період ремісії, так і (особливо) після гемолітичного кризу становить 10–15 і 50–60 % відповідно. Тромбоцити в нормі, лейкоцитоз у період кризи, іноді спостерігається ядерний зсув до юних форм; ШОЕ збільшена. Осмотична резистентність (стійкість) еритроцитів знижена: їх гемоліз починається вже в 0,78 % розчині натрію хлориду. Вміст вільного білірубіну в сироватці крові збільшений (але не завжди!). Може приєднатися механічна жовтяниця, обумовлена утворенням пігментних жовчних каменів у жовчних протоках; в цих випадках збільшується вміст обох фракцій білірубіну; в сечі підвищується вміст уробіліногену, а в калі – стеркобіліну.

Дата	Бал	Підпис викладача

## ЛЕЙКОЦИТОЗИ. ЛЕЙКОПЕНІЇ

**Актуальність теми.** Уявлення про кількість лейкоцитів, співвідношення їх окремих форм у периферичній крові, а також особливості їх якісних змін мають величезне діагностичне значення для лікаря будь-якого профілю. Перш за все, це стосується симптоматичних змін лейкоцитарного складу периферичної крові, вивчення якого є невід'ємною частиною лабораторних досліджень при будь-якій патології. Урахування цих показників у динаміці розвитку захворювання і його лікування дуже часто грає важливу роль у визначенні ефективності лікування і прогнозу захворювання. Таким чином, знання причин, механізмів виникнення і розвитку симптоматичних змін лейкоцитарного складу крові, їх особливостей при різних патологічних процесах і захворюваннях необхідні лікарю будь-якого фаху.

**Загальна мета** – вміти розібратися в основних симптоматичних кількісних і якісних змінах лейкоцитарного складу крові в умовах патології, знати можливі причини і механізми їх виникнення і розвитку, інтерпретувати зміни цих даних в діагностичному і прогностичному аспектах різних видів патології.

### Конкретні цілі

#### Вміти:

- 1) розрізняти з загальнопатологічних позицій симптоматичні зміни лейкоцитарного складу периферичної крові при системних формах її патології;
- 2) охарактеризувати зміни лейкоцитарного складу крові симптоматичного характеру, пояснити їх причини, механізм розвитку і дати класифікацію;
- 3) оцінити дані змін кількості лейкоцитів і лейкоцитарної формули при різних патологічних процесах і захворюваннях, вміти г їх діагностичне і прогностичне значення.

### Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навички

**Знати** основні етапи лейкопоезу і мати уявлення про нормальну лейкоцитарну формулу. **Вміти** підраховувати кількість лейкоцитів і визначати межі нормальних коливань цього показника в крові у людини; приготувати і забарвити за Романовським–Гімзе мазок крові, розпізнавати (при його мікроскопії) різні форми лейкоцитів, підраховувати їх і розраховувати абсолютне число кожного виду лейкоцитів.

## ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Лейкоцитоз. Механізми виникнення, класифікація.
2. Фізіологічний лейкоцитоз.
3. Патологічний лейкоцитоз. Причини і механізми розвитку.
4. Реактивний і перерозподільний лейкоцитоз. Причини і механізми розвитку.
5. Варіанти лейкоцитозу залежно від виду лейкоцитів.
6. Лейкоцитарна формула. Відносний і абсолютний лейкоцитоз і лейкопенія.
7. Ядерний зсув нейтрофільних лейкоцитів. Види, причини, їх прогностичне значення.

8. Лейкемоїдні реакції, їх причини та гематологічна характеристика.
9. Лейкопенія, принципи класифікації.
10. Патогенез основних клінічних проявів лейкопеній.
11. Агранулоцитоз. Причини і механізми розвитку.

## **ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ**

Лейкоцити – це клітини крові, що відрізняються складною структурною організацією, багатим набором ферментів і високою спеціалізацією.

У нормі та при більшості патологічних станів у периферичній крові можна виявити п'ять видів лейкоцитів: нейтрофіли, еозинофіли та базофіли, які відносяться до так званих гранулоцитів, а також моноцитів і лімфоцитів.

Загальна кількість лейкоцитів у крові дорослої людини в стані спокою і натще становить  $4-9 \times 10^9/\text{л}$  або  $4-9 \text{ Г/л}$  (за міжнародною системою одиниць (СІ) Г – гіга =  $10^9$ ).

Патологічні зміни лейкоцитів проявляються:

- 1) порушенням їх утворення (лейкопоезу) у кровотворній тканині,
- 2) кількісними змінами,
- 3) якісними змінами.

### **ПОРУШЕННЯ ЛЕЙКОПОЕЗУ**

Виділяють такі порушення лейкопоезу: 1) посилення або пригнічення утворення лейкоцитів у гемопоетичній тканині; 2) порушення дозрівання лейкоцитів у кровотворних органах; 3) продукція патологічно змінених лейкоцитів.

#### **Причини порушення лейкопоезу**

1. Дія екзогенних факторів:

- фізичних (іонізуюче випромінювання, ультрафіолетові промені);
- хімічних,
- біологічних (бактерії, віруси, найпростіші).

2. Дія ендогенних факторів: генетичні порушення утворення та диференціювання лейкоцитів.

#### **Причини посилення лейкопоезу:**

1. Порушення регуляції утворення лейкоцитів:

- підвищення вироблення гуморальних стимуляторів лейкопоезу (колонієстимулюючі фактори, КСФ);
- зменшення продукції інгібіторів лейкопоезу (кейлони, простогландини Е, лактоферин, ізоферитин).

В результаті посилюється проліферація лейкопоетинчутливих клітин КМ з прискоренням їх подальшого диференціювання в зрілі лейкоцити.

2. Дія канцерогенних факторів (викликають мутацію генів, відповідальних за розмноження та диференціювання кровотворних клітин II–IV класів, що характерно для лейкозу).

#### **Причини пригнічення лейкопоезу:**

1. Порушення регуляції утворення лейкоцитів (зменшення вироблення КСФ, збільшення продукції інгібіторів лейкопоезу).

2. Дефіцит пластичних чинників.

3. Спадкове або набуте ураження стромальних і клітин-попередників.

4. Генералізоване ураження всієї лейкопоетичної тканини (спадкова нейтропенія, іонізуюче випромінювання, лейкозні інфільтрати, лікарська алергія).

### **ПОРУШЕННЯ ДОЗРІВАННЯ ЛЕЙКОЦИТІВ**

#### **Причини:**

1. Мутації (при лейкозі).

2. Дія екзо- та ендогенних факторів (гнійна та вірусна інфекції, інтоксикації, лікарські алергени).

3. Зміна проникності кістковомозкового бар'єру (дія глюкокортикоїдів).

## ПРОДУКЦІЯ ПАТОЛОГІЧНО ЗМІНЕНИХ ЛЕЙКОЦИТІВ

### Причини:

1. Пухлинна трансформація лейкопоетичної тканини (при лейкозі, генетично обумовлених порушеннях структури (пельгерівська аномалія лейкоцитів) та обміну речовин у лейкоцитах).

2. Нефективний лейкопоез із укороченням тривалості життя лейкоцитів.

**Зміни лейкоцитів:** якісні (див. вище), кількісні.

### Кількісні зміни лейкоцитів

До них відносяться збільшення (лейкоцитоз) чи зменшення (лейкопенія) порівняно з нормальною кількістю лейкоцитів.

### ЛЕЙКОЦИТОЗ

Лейкоцитоз – це збільшення загальної кількості лейкоцитів понад  $9 \times 10^9/\text{л}$ .

Лейкоцитоз не має самостійного значення. Він є лише симптомом, що супроводжує розвиток багатьох захворювань.

### Механізми виникнення лейкоцитозу:

1. Посилення лейкопоезу в кровотворних органах.

2. Прискорення виходу лейкоцитів із КМ у кров (підвищення проникності КМ-бар'єру).

3. Перерозподіл лейкоцитів у результаті:

- їх мобілізації з пристінкового (крайового, маргінального) пулу в циркулюючий (введення адреналіну, емоційна напруга, дія ендотоксинів),
- перерозподілу крові (шок, колапс),
- підвищеної міграції лейкоцитів у вогнище запалення.

Лейкоцитоз часто поєднується з порушенням дозрівання клітин лейкоцитарним рядом у КМ та продукцією патологічно змінених лейкоцитів.

### Класифікація лейкоцитозів:

1. Залежно від причин розвитку виділяють фізіологічні та патологічні лейкоцитози.

2. Лейкоцитоз може бути абсолютним та відносним. Для абсолютного лейкоцитозу характерне збільшення абсолютної кількості лейкоцитів в одиниці об'єму крові. Про відносний лейкоцитоз йдеться у тому випадку, коли зростає відносний вміст окремих форм лейкоцитів у периферичній крові.

3. За механізмом розвитку лейкоцитоз буває:

а) реактивним;

б) перерозподільним;

в) пухлинного походження.

4. В залежності від виду лейкоцитів, вміст яких у крові збільшено, виділяють:

а) нейтрофільний лейкоцитоз (нейтрофіліоз);

б) еозинофільний лейкоцитоз (еознофілія);

в) базофільний лейкоцитоз (базофілія);

г) лімфоцитарний лейкоцитоз (лімфоцитоз);

д) моноцитарний лейкоцитоз (моноцитоз).

### Фізіологічний лейкоцитоз

Для фізіологічного лейкоцитозу в більшості випадків характерно помірне та відносно короточасне підвищення числа лейкоцитів до  $10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$ , який через 2–3 години повертається до норми. Відносно тривале підвищення загальної кількості лейкоцитів спостерігається у вагітних і пацієнтів, які приймають гормональні препарати (кортикостероїди, АКТГ).

### Різновиди фізіологічного лейкоцитозу:

а) лейкоцитоз новонароджених (кількість лейкоцитів у перші 2-і доби становить  $15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ );

б) аліментарний (травний) - розвивається через 2–3 год після прийому їжі;

в) міогенний – при м'язовій напрузі;

г) емоційний – внаслідок психічного збудження;  
д) лейкоцитоз вагітних (з 5–6 місяців вагітності) та породіль (на 2-й тиждень після пологів).

Травний і міогенний лейкоцитоз – короткочасний, пов'язаний з рефлексним перерозподілом крові в судинному руслі і виходом депонованої крові; а лейкоцитоз новонароджених і вагітних – більш тривалий і обумовлений підвищеною функцією мієлоїдного паростка КМ.

Лейкоцитарна формула може змінюватися залежно від низки фізіологічних умов: характеру харчування, тривалості роботи та інших. Наприклад, вуглеводи викликають підвищення у крові кількості лімфоцитів. М'язова робота спочатку призводить до відносного підвищення кількості лімфоцитів, що переходить потім у зниження, збільшення нейтрофілів і зменшення еозинофілів.

#### **Патологічний лейкоцитоз:**

##### **Причини патологічного лейкоцитозу:**

1. Гострі інфекції (за винятком черевного та висипного тифів, паратифів, грипу, кору та деяких інших вірусних інфекцій).

2. Гострі та хронічні (у стадії загострення) запальні захворювання, особливо гнійне запалення.

3. Захворювання, що супроводжуються розпадом тканин (некрозом) (інфаркт міокарда, інсульт, панкреонекроз і т. д.) і/або вираженою інтоксикацією (уремія, діабетичний кетоацидоз та ін.).

4. Патологічні стани, для яких характерна виражена гіпоксемія (значні гострі крововтрати та ін.).

5. Дія токсичних речовин (чадний газ, ртуть, хінідин, похідні бензолу, свинець та ін.) або деяких фізичних факторів (іонізуюче випромінювання).

6. Злоякісні новоутворення.

7. Гострі та хронічні лейкози.

8. Поліцитемія.

9. Захворювання, що супроводжуються імунними реакціями (колагенози, сироваткова хвороба, гострий гломерулонефрит та ін.).

Механізм цих лейкоцитозів пояснюється підвищенням лейкопоетичної функції кісткового мозку. Лейкоцитоз у більшості випадків відображає задовільну реактивність системи КМ-кровотворення у відповідь на дію зовнішніх та внутрішніх стимуляторів лейкопоезу.

#### **Реактивний лейкоцитоз**

Виникає як реакція червоного КМ на патогенні впливи.

##### **Механізми, які лежать в основі розвитку реактивного лейкоцитозу:**

1) посилення проліферації і дозрівання лейкоцитів у червоному КМ (пов'язане зі збільшенням утворення еритропоетинів або зменшенням вмісту інгібіторів лейкопоезу);

2) збільшення переходу резервних лейкоцитів із червоного КМ у кров (цьому сприяють ІЛ-1 і бактеріальні токсини, що підвищують проникність стінки кровоносних судин червоного КМ).

Серед **лейкопоетинів** найбільш вивченими є **колонієстимулюючі фактори** – речовини, що секретуються активованими макрофагами і стимулюють утворення гранулоцитів у червоному КМ.

На роль **інгібіторів лейкопоезу** претендують високомолекулярні інгібітори сироватки крові – ліпопротеїн, кейлони і лактоферин.

Реактивний лейкоцитоз може спостерігатися при первинних ураженнях НС (травма або подразнення проміжного мозку), шоку, епілепсії, агонії (має перерозподільний характер), порушеннях функції ЩЗ і гіпофіза.

### **Перерозподільний лейкоцитоз**

Виникає в результаті переходу лейкоцитів з пристінкового пулу в циркулюючий. Характеризується скупченням великої кількості зрілих лейкоцитів у будь-якому регіоні організму.

#### **Особливості:**

- 1) короткочасний характер зі швидким поверненням кількості лейкоцитів до норми після закінчення дії причини;
- 2) збереження нормального кількісного співвідношення різних видів лейкоцитів (лейкоцитарна формула не змінюється);
- 3) дегенеративні форми лейкоцитів відсутні;
- 4) кількість молодих лейкоцитів не збільшується;
- 5) ознаки гіперплазії лейкопоетинової тканини відсутні.

#### **Причини:**

- 1) значне фізичне навантаження («міогенний лейкоцитоз»);
- 2) психоемоційне перевантаження;
- 3) шок (травматичний, гемотрансфузійний, анафілактичний).

Більшість форм фізіологічного лейкоцитозу за механізмом свого розвитку є **перерозподільними**.

#### **Форми лейкоцитозів**

**Нейтрофільний лейкоцитоз (нейтрофілів, нейтрофільоз)** – збільшення вмісту нейтрофілів понад 75 %.

#### **Стани, для яких характерний нейтрофільоз:**

1. Гострі бактеріальні інфекції:
  - локалізовані інфекції (абсцес, остеомиєліт, гострий апендицит, пневмонія та ін.);
  - генералізовані інфекції (сепсис, перитоніт, емпієма плеври та ін.).
2. Запальні процеси і некроз тканин (інфаркт міокарда, великі опіки, ревматоїдний артрит та ін.).
3. Стани після оперативного втручання.
4. Ендогенні інтоксикації (ЦД, уремія, еклампсія, некроз гепатоцитів).
5. Екзогенні інтоксикації (свинець, зміїна отрута тощо).
6. Онкологічні захворювання.
7. Прийом деяких ліків (кортикостероїдів, препаратів наперстянки, гепарину, ацетилхоліну).
8. Фізичне напруження і емоційне навантаження і стресові ситуації: вплив спеки, холоду, болю, при опіках і пологах, при вагітності, при страху, гніві, радості.

**Еозинофільний лейкоцитоз (еозинофілія)** – збільшення вмісту еозинофілів понад 5 %.

#### **Стани, для яких характерна еозинофілія:**

1. Алергічні захворювання (БА, алергічний риніт, полінози, atopічний дерматит, екзема та ін.).
2. Лікарська алергія (антибіотики, сульфаніламід та ін.).
3. Паразитарні інвазії: лямбліоз, ехінококоз, аскаридоз, трихінельоз та ін.
4. Гострий період інфекційних захворювань.
5. Злоякісні пухлини (особливо метастази із некрозом) і проліферативні захворювання кровотворної системи (лімфогранулематоз, гострий і хронічний лейкоз, лімфома, поліцитемія).
6. Запальні процеси сполучної тканини (ревматоїдний артрит, системна склеродермія та ін.).
7. Інфаркт міокарда (несприятлива ознака).
8. Еозинофілія завдяки антигістамінній функції еозинофілів грає компенсаторну роль при алергічних реакціях за рахунок їх здатності адсорбувати та інактивувати (гіс-

таміназа) гістамін, що звільняється при алергічній реакції. Крім того, в основі цих змін лежить здатність лімфоцитів після антигенної стимуляції виділяти фактори – стимулятори утворення еозинофілів.

**Базофільний лейкоцитоз (базофілія)** – збільшення вмісту базофілів більше 1 %. Спостерігається дуже рідко.

**Стани, при яких може спостерігатися базофілія:**

1. Алергічні реакції на їжу, ліки, введення чужорідного білка.
2. Хронічний мієлолейкоз.
3. Гемолітичні анемії.
4. Мікседема.
5. Виразковий коліт.
6. Еритремія (хвороба Вакеза).
7. Гемофілія (тому що базофіли містять гепарин).
8. Після видалення селезінки.

**Лімфоцитарний лейкоцитоз (лімфоцитоз)** – збільшення вмісту лімфоцитів понад 40 % (у дітей понад 55 %). У дітей до 4–6 років у загальній кількості лейкоцитів переважають лімфоцити (30–55 %), після 6 років відбувається перехрещення і переважають нейтрофіли.

**Стани, при яких може спостерігатися лімфоцитоз:**

1. Інфекційні захворювання (інфекційний мононуклеоз, вірусний гепатит, цитомегаловірусна інфекція, коклюш, ГРВІ, токсоплазмоз, герпес, кір, краснуха, грип, туберкульоз, сифіліс, черевний тиф, малярія, бруцельоз, ВІЛ-інфекція).

2. Захворювання системи крові (хронічний лімфолейкоз, лімфосаркома та ін.).  
3. Отруєння тетрахлоретаном, свинцем, миш'яком, дисульфідом вуглецю.  
4. Лікування такими препаратами, як леводопа, вальпроєва кислота, наркотичні анальгетики.

5. Розлади харчування (аліментарна дистрофія).
6. Бронхіальна астма.
7. Деякі ендокринні розлади (тиреодизм, акромегалія).
8. Неврастенія і деякі інші захворювання ЦНС.
9. У вегетаріанців.
10. При фізичному навантаженні (міогенний).

**Моноцитарний лейкоцитоз (моноцитоз)** – збільшення кількості моноцитів понад 11 %.

**Стани, при яких може спостерігатися моноцитоз**

1. Інфекції вірусної (інфекційний мононуклеоз), грибкової, протозойної (малярія, лейшманіоз) і рикетсіозної етіології). Свідчить про настання відновного періоду.

2. Інфекційний (септичний) ендокардит.  
3. Гранулематоз: туберкульоз, сифіліс, бруцельоз, саркоїдоз, неспецифічний виразковий коліт.

4. Хвороби крові (гострий монобластний і мієломонобластний лейкоз, мієлопроліферативні захворювання, мієломна хвороба, лімфогранулематоз).

5. Системні колагенози (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит та ін.).
6. Отруєння фосфором, тетрахлоретаном.

### **Зміни лейкоцитарної формули**

**Лейкоцитарна формула (ЛФ)** – процентне співвідношення різних лейкоцитів у периферичній крові.

Для правильної інтерпретації змін ЛФ у патології необхідно оцінити не тільки процентні співвідношення різних видів лейкоцитів, а й їх абсолютний вміст в 1 л крові. Це пов'язано з тим, що зміна процентного вмісту окремих видів лейкоцитів не завжди відповідає їх істинному збільшенню або зменшенню.

**Абсолютний лейкоцитоз (або лейкопенія)** – відсоткове збільшення або зменшення окремих видів лейкоцитів при відповідній зміні (збільшенні або зменшенні) їх абсолютного вмісту в 1 л крові.

**Відносний лейкоцитоз (або лейкопенія)** – збільшення або зменшення відсотка клітин при їх нормальному абсолютному змісті в крові.

### **Ядерний зсув нейтрофільних гранулоцитів**

Важливою складовою характеристики ЛФ є ядерний зсув нейтрофілів. Він визначається на підставі розрахунку **ядерного індексу зсуву нейтрофілів** (відношення вмісту мієлоцитів, метамієлоцитів і паличкоядерних (п/я) нейтрофілів до сегментоядерних (с/я):

$$\text{Ядерний індекс зсуву} = \frac{\text{мієлоцити} + \text{метамієлоцити} + \text{паличкоядерні нейтрофіли}}{\text{сегментоядерні нейтрофіли}}$$

У нормі ядерний індекс зсуву дорівнює 0,05–0,1.

Незрілі нейтрофіли (мієлоцити, метамієлоцити, п/я нейтрофіли) розташовані в лівій частині лейкоцитарної формули, а зрілі (с/я) – у правій.

**Ядерний зсув вліво** – збільшення в крові молодих форм нейтрофілів.

**Ядерний зсув вправо** – переважання зрілих нейтрофілів на тлі зникнення більш молодих клітин.

За ступенем ядерного зсуву в ЛФ розрізняють наступні **види нейтрофільного лейкоцитозу**:

1. **Без ядерного зсуву** – збільшення кількості с/я нейтрофілів на тлі загального лейкоцитозу.

2. **З гіпорегенеративним ядерним зсувом вліво** – збільшення вмісту п/я нейтрофілів (понад 5 %), характерний для легкого перебігу ряду інфекцій і запалень.

3. **Регенеративний ядерний зсув вліво** вказує на реактивну активацію гранулоцитопоезу. На тлі нейтрофілії і збільшеного вмісту п/я форм з'являються метамієлоцити, а іноді поодинокі мієлоцити. При сприятливому перебігу захворювання індекс зсуву не перевищує 0,25–0,45. Характерний для гнійно-септичних процесів.

4. **Гіперрегенеративний ядерний зсув вліво** відображає надмірну гіперплазію кровотворної тканини з порушенням дозрівання клітин і вираженим омолодженням складу крові. Збільшується кількість п/я нейтрофілів і метамієлоцитів, з'являються молодші форми (мієлоцити і навіть окремі промієлоцити та мієлобласти), загальна кількість лейкоцитів може бути збільшеною, незмінною і навіть зниженою, через що розвивається виснаження мієлоїдного паростка. Індекс зсуву зростає до 1–2. Часто відзначається еозінопенія або анеозінофілія. Цей зсув зустрічається при несприятливому перебігу інфекційних і гнійно-септичних процесів.

5. **Дегенеративний ядерний зсув вліво** свідчить про пригнічення функціональної активності КМ, коли на тлі лейкопенії в лейкограмі підвищене число п/я нейтрофілів, що супроводжується появою великої кількості **деструктивно змінених** с/я форм і відсутністю метамієлоцитів. Він характерний для важкого перебігу інфекцій, ендогенної інтоксикації тощо.

При гіперпродукції у КМ патологічно змінених лейкоцитів і порушення їх дозрівання спостерігається **регенеративно-дегенеративне зрушення**. При цьому наголошується лейкоцитоз, а в мазку крові зростає число п/я нейтрофілів, метамієлоцитів і мієлоцитів з ознаками дегенерації.

6. **Ядерний зсув вправо** характеризується появою в гемограмі **гіперсегментованих** (понад 5 сегментів) **нейтрофілів** і свідчить про придушення гранулоцитопоезу. Виявляється при променевій хворобі, злоякісній анемії Аддісона–Бірмера, однак може спостерігатися і у здорових людей.

### **Лейкемоїдні реакції**

**Лейкемоїдні реакції** – це зміни крові реактивного характеру, що нагадують лейкози за ступенем збільшення вмісту лейкоцитів ( $50 \times 10^9/\text{л}$  і вище) або за морфологією клітин. Вони мають тимчасовий, оборотний характер і зникають після ліквідації їх причини.



Виділяють **2 групи лейкоїдних реакцій**: мієлоїдного і лімфатичного (моноцитарно-лімфатичного) типу.

#### **Лейкоїдні реакції мієлоїдного типу**

Реакції з картиною крові, відповідній такій при хронічному мієлолейкозі (інфекційно-запальні захворювання, інтоксикації, лімфогранулематоз та ін.).

Великі еозинofilії крові (паразитарні інвазії, алергічні захворювання, колагенози та ін.).

#### **Лейкоїдні реакції лімфатичного типу**

Серед лейкоїдних реакцій лімфатичного типу найбільш значущою в практичному відношенні є **монолімфатична реакція крові** при інфекційному мононуклеозі, при якій в периферичній крові виявляються атипові мононуклеари, подібні за морфологією до бластних клітин.

### **ЛЕЙКОПЕНІЯ**

**Лейкопенія** – це зменшення загальної кількості лейкоцитів нижче за  $4 \times 10^9$ /л.

Часто виступає симптомом будь-якого захворювання. Однак є нозологічні одиниці, при яких лейкопенія є провідним проявом хвороби.

#### **Класифікація її**

##### **1. За походженням:**

1.1. Набуті: дія фізичних (іонізуюча радіація), хімічних (бензол, цитостатики, лікарські препарати), біологічних (віруси гепатиту, інфекційного мононуклеозу) та імунних факторів.

1.2. Спадково обумовлені (нейтропенія Костмана, спадкова нейтропенія аутосомно-домінантного типу, синдром «ледачих лейкоцитів», циклічна нейтропенія).

**2. За видом лейкоцитів**, кількість яких зменшено: нейтропенія, лімфопенія, еозинопенія та ін.

##### **3. За патогенезом:**

3.1. Лейкопенії внаслідок порушення надходження лейкоцитів із червоного КМ в кров.

3.2. Лейкопенії внаслідок скорочення часу перебування лейкоцитів у периферичній крові.

3.3. Перерозподільні лейкопенії.

#### **Лейкопенії внаслідок порушення надходження лейкоцитів із ЧКМ у кров**

##### **Механізми:**

1. Пошкодження кровотворних клітин, при цьому розвивається так звана мієлотоксична лейкопенія.

Виділяють три основні механізми пошкодження кровотворних клітин:

*Цитолітичний*, пов'язаний з дією на клітини іонізуючої радіації, цитостатиків, імунних факторів (Ат, Т-лімфоцитів). Ступінь ураження КМ залежить від дози і тривалості дії зазначених факторів.

*Антиметаболічний*, в основі якого – дія агентів, які втручаються в обмін пуринових і піримідинових основ, порушуючи процеси поділу СК. За таким принципом діють деякі протипухлинні препарати та антибіотики (левоміцетин).

*Ідіосинкратичний*, що реалізується при повторному введенні лікарських препаратів, до яких чутливість організму підвищена (ідіосинкразія). Найчастіше це препарати, що містять у своїй структурі бензолні кільця. У разі ідіосинкразії немає зв'язку між ймовірністю розвитку лейкопенії і дозою, а також тривалістю дії ліків.

2. Порушення мітозу – неефективний лейкопоез. Найчастіше його причиною є дефіцит необхідних для клітинного ділення речовин (вітаміну В12 і фолієвої кислоти), а також порушення регуляції мітозу – дефіцит лейкопоетинів (патологія клітин, що утворюють так звані гемопоетичні фактори росту і цитокини – ГМ-КСФ, Г-КСФ, ІЛ-3, М-КСФ та ін.).

3. Порушення дозрівання лейкоцитів. В їх основі можуть лежати генетично обумовлені дефекти як самих кровотворних клітин (наприклад нейтропенія Костмана), так і клітин «мікрооточення» (наприклад лейкопенія у «сталевих» мишей лінії SL/SL<sup>a</sup>). При цьому дозрівання клітин крові досягає певної стадії (наприклад, промієлоцитів) і зупиняється.

4. Порушення виходу лейкоцитів із ЧКМ у кров. Такі порушення часто пов'язані з генетичними дефектами, що порушують основні властивості і функції лейкоцитів (наприклад, рухливість). Приклади – синдром «ледачих» лейкоцитів, нейтропенія «сменських євреїв».

5. Зменшення плацдарму лейкопоезу. Спостерігається при заміщенні кровотворної тканини лейкозними клітинами, метастазами пухлин та ін.

#### ***Лейкопенія внаслідок скорочення часу перебування лейкоцитів у периферичній крові***

##### **Механізми:**

1. Деструкція лейкоцитів, яка може бути обумовлена:

- аутоімунним механізмом (СЧВ, ревматоїдний артрит);
- впливом Ат типу лейкоаглютинінів, що утворюються при переливанні крові;
- гаптеновим механізмом (лікарська нейтропенія) – сульфаніламіді;
- дією токсичних факторів інфекційного походження (важкі інфекційні захворювання, великі запальні процеси);
- гіперспленізмом (підвищення фагоцитарної активності макрофагів селезінки при колагенозах, цирозі печінки, гемолітичній анемії).

2. Посилене використання лейкоцитів, якому передують прискорений вихід лейкоцитів із крові в тканини в умовах хронічного рецидивуючого запалення.

3. Посилене виведення лейкоцитів з організму. Виражена хронічна втрата нейтрофілів спостерігається у курців: під час ранкового кашлю з мокротинням втрачається від  $0,5$  до  $2 \times 10^8$  гранулоцитів і  $0,8$ – $1,6 \times 10^8$  макрофагів.

#### ***Перерозподільна лейкопенія***

Змінюється співвідношення між циркулюючим і пристінковим (маргінальним) пулом лейкоцитів у результаті їх скупчення в розширених капілярах органів-депо (легені, печінка, кишечник). Спостерігається при шоку, неврозах, запальних захворюваннях, малярії. Ця лейкопенія має тимчасовий характер і зазвичай змінюється лейкоцитозом.

Лейкопенія може бути з рівномірним зменшенням числа *всіх клітин білої крові* з переважним зменшенням кількості *окремих лейкоцитів* (нейтропенія, еозинопенія, лімфоцитопенія та ін.).

Найчастіше розвиток лейкопенії пов'язаний зі *зменшенням абсолютного числа нейтрофілів (нейтропенія)* (див. нижче).

**Еозинопенія** спостерігається при підвищеній продукції кортикостероїдів (стрес, хвороба Іценка–Кушинга), введенні АКТГ і кортизону, гострих інфекційних захворюваннях.

**Лімфоцитопенія** спостерігається при ІДС, стресах, променевої хворобі, лімфогранулематозі, міліарному туберкульозі, пневмонії, сепсисі, колагенозах і деяких інших захворюваннях.

**Моноцитопенія** відзначається при всіх захворюваннях, при яких пригнічується мієлоїдний паросток КМ-кровотворення (променева хвороба, важкі септичні стани, агранулоцитоз).

Іноді лейкопенія виражається в формі агранулоцитозу.

**Агранулоцитоз** – клініко-гематологічний синдром, що характеризується повним або майже повним зникненням нейтрофілів у крові. Умовно за агранулоцитоз приймають число гранулоцитів менше за  $0,75 \times 10^9$ /л або загальну кількість лейкоцитів нижче за  $1 \times 10^9$ /л.

#### ***Найбільш часті причини агранулоцитозу:***

- прийом медикаментів (цитостатики, аміназин, антитиреоїдні препарати, сульфаніламіді, деякі антибіотики, барбітурати та ін.);
- дія іонізуючої радіації;
- інфекційні захворювання (черевний тиф, дизентерія, туберкульоз, грип, кір, краснуха);
- порушення харчування та авітамінози (особливо  $B_1$ ).

**Алейкія** – апластичне ураження КМ з різким пригніченням і навіть повним виключенням мієлоїдного кровотворення і лімфоцитопоезу. Наприклад, аліментарно-токсична

алейкія розвивається при вживанні в їжу зерна, що перезимувало в полі, зараженого пліснявими грибками, які утворюють токсичні речовини. При цьому спостерігається панцитопенія – різке зниження лейкоцитів (алейкія), еритроцитів (анемія) і тромбоцитів (тромбоцитопенія).

Найбільш виражена, так звана органічна лейкопенія (до  $1-1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) зустрічається при трьох патологічних станах: 1) апластичній анемії; 2) агранулоцитозі; 3) після променевих впливів.

У літніх людей, виснажених і ослаблених хворих при розвитку інфекційних, запальних та інших захворювань, для яких характерне підвищення числа лейкоцитів крові, лейкоцитоз може бути відсутнім, що пов'язане зі зниженням імунної опірності організму.

Дата	Бал	Підпис викладача

## ЛЕЙКОЗИ

**Актуальність теми.** Будучи різновидом гемобластозів, лейкози являють собою групу захворювань системи крові пухлинного характеру і тому є в даний час, як і злоякісні пухлини іншої локалізації, однією з найбільш небезпечних форм патології людини, сільськогосподарських і домашніх тварин. Незважаючи на те, що за останні десятиліття медична наука зробила значний внесок у вирішення питань етіології, патогенезу, діагностики та лікування лейкозів, останні продовжують займати одне з перших місць серед найбільш важких захворювань людини, які мають значний відсоток смертності, особливо в дитячому і молодому віці.

Початок маніфестації лейкозів може супроводжуватися такими змінами в організмі, з приводу яких хворі можуть звернутися до лікаря будь-якого профілю. Тому знання симптомів цих захворювань, механізмів їх розвитку, особливостей гематологічної картини при різних їх формах необхідно кожному лікарю.

**Загальна мета** – вміти дати характеристику лейкозам як різновиду гемобластозів, класифікувати їх, пояснювати механізми порушення кровотворення, кількісні і якісні зміни в складі периферичної крові, дати характеристику лейкозів при різних формах цього захворювання. Вміти правильно інтерпретувати сучасні основні уявлення про етіологію і патогенез лейкозів.

### Конкретні цілі

1. Охарактеризувати лейкоз як системне захворювання кровотворної системи.
2. Дати сучасну класифікацію лейкозів.
3. Охарактеризувати основні методики гематологічних досліджень, що використовуються при діагностиці лейкозів.
4. Вирішувати питання про можливість лейкозу за даними гемограм.
5. Розібратися в картині зміни периферичної крові при лейкозі і розпізнати різні форми лейкозів.
6. Назвати основні цитохімічні показники, що використовуються для диференційної діагностики лейкозів і дати за ними характеристику основних форм лейкозів.
7. Пояснювати механізми змін еритроцитарного і тромбоцитарного складу крові при лейкозі.
8. Пояснювати механізми порушень функцій органів і систем при лейкозі.

### Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навички

Вміти:

- 1) охарактеризувати основні етапи гемопоезу;
- 2) розпізнавати при мікроскопії мазка крові формені елементи гранулоцитарного, лімфоцитарного, моноцитарного і еритроцитарного рядів.

## ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Лейкоз. Етіологія і патогенез.
2. Сучасна класифікація лейкозів.
3. Гострий лейкоз. Клінічні прояви. Патогенез основних клінічних синдромів.
4. Хронічний лейкоз. Клінічні прояви.
5. Стадії гострого і хронічного лейкозу. Принципи діагностики та лікування.
6. Зміни в гемограмі і мієлограмі при лейкозі.

### ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

**Лейкози** – гетерогенна група злоякісних пухлин, що розвиваються з гемопоетичних (кровотворних) клітин. Клітини цих новоутворень проліферують у КМ і лімфоїдній тканині і в результаті вражають периферичну кров, а також інші системи органів.

В основі лейкозів лежить неконтрольована (безмежна) проліферація клітин з порушенням їх спроможності до диференціювання та дозрівання.

Лейкози відносяться до **гемобластозів**, тобто пухлин, що виникли з кровотворних клітин. Крім лейкозів, до гемобластозів відносяться гематосаркоми (лімфогранулематоз і так звані гранулематози лімфоми).

#### Етіологія і патогенез лейкозів

Питання про етіологію лейкозів, як й інших пухлин, зводиться, з одного боку, до визначення спадкових або набутих умов, що сприяють виникненню пухлини, і, з іншого, до з'ясування безпосередньої події, що запускає одну клітину в безмежну проліферацію.

**Віруси.** Припускають, що віруси, які викликають лейкемію у тварин, можуть викликати її і у людини. Вперше було описано в Японії, що ретровірус (людський Т-лімфотропний вірус I типу (HTLV-I) є причиною виникнення одного з типів Т-лімфоцитарної лейкемії у людини. Доведено також, що родинний вірус HTLV-II є причиною багатьох типів хронічних Т-клітинних лейкемій.

Вірусне походження лейкозу людини доведено щодо злоякісної лімфоми Беркіта (ДНК-вірус Епштейна–Барра) і Т-клітинного лейкозу (ретровірус типу С-HTLV).

**Іонізуюча радіація.** У літературі досить широко висвітлена роль іонізуючої радіації у розвитку лейкозів. Існує чітка залежність частоти хронічного мієлолейкозу, гострого мієлобластного лейкозу, гострого лімфобластного лейкозу, гострого еритромієлозу дитячого віку від дози впливу іонізуючої радіації. При всіх цих лейкозах доведена можливість прямої участі радіаційного пошкодження хромосом у розвитку пухлини, оскільки клітини, що становлять субстрат пухлини, мають специфічні радіаційні пошкодження.

**Хімічні мутагени.** Також доведена роль хімічних мутагенів у розвитку лейкозів (бензолу, лікарських препаратів цитостатичної дії, левоміцетину, бутадіону та ін.).

**Спадковість.** Багато досліджень проведено з вивчення ролі спадковості у розвитку гемобластозів. Особливий інтерес представляють спадкові захворювання, які самі по собі не мають відношення до пухлинних процесів, але обумовлюють схильність до розвитку лейкозів. Перш за все, це спадкові хвороби, що супроводжуються нестабільністю генотипу – зі спонтанними розривами хромосом, нерозходженням соматичних або статевих хромосом (хвороби Дауна, Фанконі, Тернера, синдром Клайнфельтера та ін.), і хвороби, пов'язані з дефектами імунітету (хвороба Брутона, синдроми Луї-Бар, Віскотта–Олдріча та ін.).

Аналіз етіологічних факторів лейкозогенезу показує, що виникнення кожного випадку лейкозу може бути обумовлене або переважно зовнішніми факторами, або ендогенною схильністю, або комбінацією того й іншого. Всі ці фактори викликають не сам лейкоз, а **підвищену мутабельність тканини**, на яку вони впливають і де пізніше розвивається пухлина.

**Первинна подія лейкозогенезу** перетворює клітину-попередницю гемопоєзу на родоначальницю лейкемічного клону. Для відповіді на це питання необхідно зробити невеликий відступ в теорію онкогенів.

**Онкогени** – клітинні гени, гомологічні ретровірусам, що викликають злоякісні пухлини у експериментальних тварин.

В даний час відомо близько 30 онкогенів у геномі людини і хребетних, які виконують важливі функції, пов'язані з регулюванням проліферації і диференціювання в різних клітинних системах.

За функціональною активністю онкогени можуть бути розділені на 4 групи:

- 1) онкогени, продуктами яких є ростові фактори;
- 2) онкогени, що відповідають за експресію рецепторів до ростових факторів;
- 3) онкогени, що виробляють медіатори проведення проліферативного сигналу з поверхні клітини через цитоплазму до ядра;
- 4) онкогени, що утворюють ДНК-зчеплені білки, які регулюють реплікацію ДНК і підсилюють експресію інших онкогенів.

Активація онкогенів будь-якого з перерахованих видів, пов'язана з підвищенням продукції онкобілків, може призвести до посилення проліферації, роз'єднання зчеплених в нормі процесів проліферації і диференціювання.

Нормальними стимуляторами проліферації є різні фактори росту, які взаємодіють зі специфічними рецепторами на клітинній мембрані. До таких факторів зростання відносять: інсулін, інсуліноподібний фактор росту або соматомедин, фактор росту, що виділяється тромбоцитами, T- клітинний фактор росту або інтерлейкін-2, епідермальний фактор росту.

Принциповою властивістю білків, відтворених під впливом онкогенів при трансформації клітин, є їх здатність замінювати нормальні фактори росту в їх стимулюючому впливі на клітину.

До основних механізмів активації онкогенів належать **транслокації і делеції хромосом, точкові мутації**. Не випадково онкогени часто розташовуються в місцях підвищеної «ламкості» хромосом.

До основних хромосомних мутацій відносять:

- 1) транслокацію (обмін ділянками між негомологічними хромосомами);
- 2) делецію (втрату ділянки хромосоми);
- 3) дуплікацію (подвоєння ділянки);
- 4) інверсію (поворот ділянки на 180 градусів);
- 5) інсерцію (вставку ділянки хромосоми в нове місце);
- 6) ампліфікацію (множення окремих ділянок).

У пухлинних клітинах може виявлятися широкий спектр змін хромосом, але деякі перебудови закономірно супроводжують певні нозологічні форми пухлинних захворювань, в т. ч. і лейкозів, і є специфічними для цих форм. Перша з таких специфічних хромосомних транслокацій була виявлена в 1960 р. при хронічному мієлоїдному лейкозі (ХМЛ) – так звана **«філадельфійська» хромосома (Ph'-хромосома)**. Спочатку вона була описана як втрата фрагмента довгого плеча **22 пари (22q-)**. Потім була встановлена реципрокна транслокація хромосомного локусу **9 пари**, що містить онкоген **C-ABL** в регіон **BCR 22 пари** зі зворотним переносом фрагменту цього регіону на 9 пару **-1 (9; 22)**. Результат цих перетворень – виникнення на 22-й парі **химерного C-ABL-BCR-гена**, продуктом якого є **онкобілок p 210**, який має сильну тирозинкіназну активність. Саме ця подія і служить пусковим механізмом проліферації при ХМЛ.

З 1970 р., коли було розроблене диференційне забарвлення хромосом, накопичені дані про специфічні мутації практично при всіх основних формах лейкозів: гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ) t (8q-; 21 q+), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) t (4q-; 11q+), ХМЛ t (22q-; 9q+) та ін.

Специфічні хромосомні перебудови при лейкозі, як і при інших злоякісних новоутвореннях, в даний час розглядаються як **найважливіший** і, очевидно, необхідний для трансформації фактор. За допомогою такої перебудови онкоген переноситься в таку ділянку генома, де є умови для його активування.

Для лейкозів, властивих тільки дитячому віку, характерні такі особливості, як переважання виключно гострих лейкозів, зокрема лімфобластних. Це пов'язане з великою напруженістю проліферативних процесів в системі В-лімфоцитів у плода, новонароджених і дітей раннього віку. Диференціація лімфоцитів може супроводжуватися високою частотою хромосомних поломок у генних локусах реаранжування рецепторів. При реаранжуванні рецепторних генів висока частота неповних, або аберантних реаранжувань. При цьому, можливо, більшість Т- і В-попередників не утворює продуктивної послідовності перетворень і не вступає в подальшу диференціацію. Таким чином, ці клітини вже мають одну характеристику малігнізації.

Існує механізм, що забезпечує елімінацію цих клітин; до такого механізму залучені **гени програмної клітинної смерті** – «самогубства», описані в інших системах, що розвиваються. У більшості випадків ГЛЛ виявлені лейкозні клітини з неповними і аберантними реаранжуваннями рецепторних генів, які в результаті певних причин уникають елімінації нормальними контролюючими механізмами. Можливо, таке порушення генів, що контролюють зростання, смерть і дозрівання клітин, може розвинутися внаслідок транслокацій, точкових (каріологічно німих) мутацій зі втратою генетичного матеріалу, дрібних делецій і ампліфікацій. У більшості випадків потрібно більше однієї генетичної події для маніфестації лейкозу.

Різні етіологічні фактори можуть дати початок одній і тій же пухлині, в т. ч. ГЛЛ. Властивості лімфоцитів спричиняти **спонтанні мутації** робить їх більш чутливими до лейкемогенних впливів. Ці властивості проявляються тим швидше, чим більший проліферативний стрес відчуває лімфоцитарна система.

**Час, необхідний для напрацювання лейкозного клону.** Зазвичай при маніфестації ГЛ інфільтрація КМ лейкозними клітинами буває тотальною. За підрахунками чисельності лейкозного клону становить при цьому близько  $10^{12}$  клітин (або 1 кг). Найменша діагностична кількість лейкозних бластів 1–10 % відповідає  $10^{10}$ – $10^{11}$  клітин.

Скільки ж потрібно часу для відтворення такої кількості клітин з однієї? Розрахунок часу, необхідного для маніфестації ГЛ, непростий, вимагає математичного моделювання з використанням кінетичних параметрів росту пухлини. Існує дуже багато таких робіт з використанням різних способів математичного аналізу. Результати їх в основному ідентичні: **мінімальний час** для напрацювання лейкозного клону, що виявляється діагностичними методами дослідження, – **1 рік, максимальний – 10 років, а в середньому – 3,5 років** (Mauer, 1973).

**Зростання пухлини і прогресія ГЛ.** Не всі клітини лейкозної пухлини при ГЛ здатні до поділу. Цю здатність має тільки певна частина клітин, яка змінюється в динаміці захворювання, звана «ростовою фракцією» (від 20 до 50 %). Швидкість поділу лейкозних клітин істотно не відрізняється від нормальних клітин, а величина лейкозної продукції і швидкість росту лейкозної маси знаходяться в прямому зв'язку з величиною «ростової фракції». Ефективність терапії залежить від частки клітин, які діляться в фазі синтезу ДНК, що є основною мішенню для дії більшості протилейкозних хіміопрепаратів.

В цілому, розвиток лейкозу можна уявити схематично як ланцюг наступних подій:

1. Етап підвищеної мутабельності нормальних кровотворних клітин, що передують лейкозу.
2. Латентний період, протягом якого в одній з таких нормальних клітин з'являється специфічна мутація і активується певний ген (або гени), що веде до виникнення пухлинної клітини.
3. Моноклональна проліферація пухлинної клітини, що означає розвиток доброякісної стадії лейкозу в будь-якому кровотворному паростку.
4. Повторні мутації в пухлинній клітині.
5. Відбір специфічно мутованих автономних субклонів, що веде до прогресії і становлення злорякисної пухлини.

## Класифікація лейкозів

Існуючі класифікації лейкозів базуються на принципах функціонального гістогенезу, заснованих на припущенні, що у злоякісно трансформованих клітинах зберігаються фенотипові ознаки, властиві вихідним нормальним клітинам.

Ще в кінці XIX ст. лейкози були розділені за морфологією клітин (а не «за часом перебігу») були на 2 групи: гострі і хронічні (Roux, 1890; Cabot, 1894).

Групу **гострих лейкозів (ГЛ)** об'єднує загальна ознака: субстрат пухлини (основу пухлини) складають молоді, т. зв. **бластні клітини**. ГЛ в основному представлені або клітинами-попередниками II і III класів, що мають форму бластів, або бластів, початківцями окремих рядів кровотворення, тобто клітинами IV класу, на рівні яких відбувається зупинка диференціювання. Назви форм ГЛ походять від назв нормальних попередників пухлинних клітин: мієлобласти, еритробласти, лімфобласти та ін. ГЛ з морфологічно неідентифікованих бластних клітин отримав назву **недиференційний**.

До групи **хронічних лейкозів (ХЛ)** входять пухлини системи крові, що диференціюються з частковою затримкою дозрівання клітин і накопиченням клітин певного ступеня зрілості. Основний субстрат цих лейкозів складають дозріваючі і морфологічно зрілі клітини (наприклад, лімфоцити при лімфолейкозі, еритроцити при еритремі).

Ще на початку XX ст. гострі і хронічні лейкози були розділені на лімфоїдні і мієлоїдні варіанти, оскільки існує два напрямки диференціювання стовбурової поліпотентної клітини (незрілої клітини) – лімфопоез (розвиток лімфоцитів) і мієлопоез (розвиток усіх інших клітин крові).

Створення єдиної об'єктивної класифікації стало особливо важливим у зв'язку з розвитком цитостатичної терапії ОЛ.

У 1976 р. була розроблена класифікація ГЛ гематологами Франції, Америки та Британії (FAB), заснована на морфологічних ознаках клітин, а пізніше (в 1980 р.) і на цитохімічних.

Згідно з FAB-класифікацією морфологічно ГЛ класифікуються на **лімфобластні** (Acute Lymphoblastic Leukemia – ALL) і **нелімфобластні** (Acute not-Lymphoblastic Leukemia – ANLL). ГЛЛ складає 80–85 % гострої лейкемії у дітей, мієлобластний – 15–20 %, рідкісні форми лейкозу займають 1–5 % всіх ГЛ. Гостра лімфобластна лейкемія в основному зустрічається в ранньому дитячому віці (пік у 3–4 роки). Гостра мієлобластна лейкемія зустрічається в будь-якому віці, але найчастіше у підлітків (пік у 15–20 років).

### Класифікація гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ)

За морфологічними критеріями бластних клітин ГЛ поділяють, згідно з трьома типам клітин, на **Л1, Л2 і Л3**, причому перший тип переважає (*табл. 1*). Часте виявлення змішаної клітинної популяції дало підставу виділити ще два проміжних типи – Л1/Л2 і Л2/Л1, в позначенні яких на першому місці вказується переважна популяція. Клітинний тип Л3 при ГЛЛ зустрічається вкрай рідко і більшою мірою притаманний лімфосаркомі.

Таблиця 1

### Класифікація ГЛЛ (FAB 1992)

Цитологічні особливості	L1	L2	L3
Розмір клітини	Переважають малі клітини	Великі, варіабельні за розміром	Великі
Ядерний хроматин	Гомогенний у всіх клітинах	Варіабельний, гетерогенний	Тонкопетельний і гомогенний
Форма ядра	Правильна; іноді ядро розщеплене або стиснуте	Неправильна; як правило, ядро розщеплене і стиснуте	Овальна, правильна
Нуклеоли	Не видні або малі та непостійні	Часто великі, одна і більше	Глибокі, бульбашкоподібні, одна або більше
Кількість цитоплазми	Незначна	Варіабельна	Помірно підвищена
Базофілія цитоплазми	Слабка або помірна, рідко інтенсивна	Варіабельна, рясна в деяких випадках	Дуже рясна
Вакуолізація цитоплазми	Варіабельна	Варіабельна	Часто виражена

За ураженням кровотворного паростка ГЛ класифікується як **Т-лінійний і В-лінійний**.

**Класифікація гострого мієлобластного лейкозу (ГМЛ) (табл. 2).**

Таблиця 2

**Класифікація гострого мієлобластного лейкозу (ГМЛ) (FAB, 1992)**

Позначення	Назви
M0	Гострий недиференційований мієлоїдний лейкоз
M1	Гострий мієлобластний лейкоз без ознак дозрівання
M2	Гострий мієлобластний лейкоз з ознаками дозрівання
M3	Гострий лейкоз промієлоцитарний
M3 підваріант	Гострий лейкоз промієлоцитарний з гранулоцитарним ураженням
M4	Гострий мієломоноцитарний лейкоз
M4 підваріант	Гострий мієломоноцитарний лейкоз з еозинофілією
M5	Гострий моноцитарний лейкоз
M5a	Гострий моноцитарний лейкоз
M5в	Гострий промоноцитарно-моноцитарний лейкоз
M6	Гострий еритробластний лейкоз
M7	Гострий мегакаріоцитарний лейкоз

Окремо виділяється **недиференційований ГЛ** з типами клітин Л0/М0, який пов'язаний з клітинами-попередниками II і III класів (морфологію цих клітини мікроскопічно не можна диференціювати).

**Класифікація хронічного лейкозу (ХЛ)**

Серед ХЛ залежно від ряду дозріваючих клітин гемопоезу виділяють лейкози мієлоцитарні і лімфоцитарні:

**Лейкози мієлоцитарного походження (хронічний мієлолейкоз – ХМЛ):**

- 1) хронічний мієлолейкоз;
- 2) хронічний еритромієлоз;
- 3) еритремія (хвороба Вакеза);
- 4) хронічний мегакаріоцитарний лейкоз;
- 5) хронічний моноцитарний і мієломоноцитарний лейкоз;
- 6) гістіоцитоз.

**Лейкози лімфоцитарного походження (хронічний лімфолейкоз – ХЛЛ):**

- 1) хронічний лімфолейкоз;
- 2) лімфоматоз шкіри (хвороба Сезарі);
- 3) волосатоклітинний лейкоз;
- 4) парапротеїнемічні лейкози (мієломна хвороба, первинна макроглобулінемія Вальденстрема, хвороба важких ланцюгів Франкліна).

ГЛ складають близько 50–60 % від усіх лейкозів, причому ГМЛ зустрічається дещо частіше, ніж ГЛЛ. ХЛ складають близько 40–50 % від усіх лейкозів, причому ХЛМ зустрічається дещо частіше, ніж ХМЛ. У дітей ХЛ зустрічається рідко. Основним варіантом лейкозу в дитячому віці є ГЛЛ.

**Клінічні прояви ГЛ**

Дебютні прояви ГЛ різноманітні і можуть протікати під різними «масками». Ці «маски» можна розділити на дві групи: цитопенічні і гіперпластичні. Цитопенічні «маски» обумовлені пригніченням кістково-мозкового кровотворення за рахунок заміщення здорових паростків гемопоезу бластними клітинами. Гіперпластичні «маски» пов'язані з накопиченням пухлинної маси в органах і тканинах (табл. 3).



## Захворювання-маски, що створюють труднощі в діагностиці ГЛ

«Маски» переважно цитопенічні	«Маски», пов'язані переважно з гіперпластичним ураженням органів
Апластична анемія	Ревматизм
Гемолітична анемія	Лімфаденіт
Тромбоцитопенічна пурпура	Епідемічний паротит
Геморагічний васкуліт	Хвороба Боткіна
Скарлатина	Травма
Краснуха	Туберкульозний спондиліт
Гостра дизентерія	Туберкульозний коксит
Черевний тиф	Інфекційний мононуклеоз
Глистяна інвазія	Бруцельоз
Грип	Гострий апендицит
Ангіна	Лімфогранулематоз
Сепсис	Лімфосаркома середостіння
Пневмонія	Тимома

Порушення функцій організму при лейкозі проявляється у вигляді таких синдромів (рис. 1):

- 1) анемічного (пригнічення еритроїдного паростка КМ);
- 2) геморагічного (крововиливи в життєво важливі органи, кровотеча з носа, ясен, кишечника через зниження продукції тромбоцитів);
- 3) інфекційного (внаслідок функціональної неповноцінності лейкоциітних лейкоцитів знижується їх здатність до фагоцитозу, зменшується вміст в них лізоциму і мієлопероксидази, пригнічується синтез Ат в лімфоцитах та ін.);
- 4) метастатичного (порушення функцій різних органів і систем внаслідок появи в них лейкоциітних інфільтратів);
- 5) інтоксикаційного (накопичення в організмі токсичних продуктів, зокрема, нуклеопротейдів, що утворюються при розпаді лейкоциітних клітин).



Рис. 8. Патогенез розвитку основних клінічних синдромів при лейкозі.

Ознакою лейкозу є підвищення температури, обумовлене дією пірогенів, що вивільняються при розпаді лейкоцитів.

Клінічні прояви залежать від виду лейкозу (лімфоїдний або мієлоїдний). Маніфестація лімфоїдного лейкозу найбільш часто пов'язана з симптомами інтоксикації і проліферативним синдромом. Маніфестація гострого мієлобластного лейкозу зазвичай стартує проявами геморагічного і анемічного синдромів.

## Клінічні прояви ХЛ

ХЛ в основному характеризуються поступовим початком, повільною прогресією, навіть без лікування тривалість життя складає 10–15 років. ХЛЛ частіше зустрічається у людей старше 60 років. ХМЛ зустрічається в усіх вікових групах, але найбільш часто у віці 0–50 років.

Відносно доброякісний перебіг може змінитися **бластним кризом**, коли в крові з'являються бластні, недиференційовані форми лейкозних клітин. Тоді захворювання різко стає важким, його перебіг нагадує ГЛ і нерідко в цей період закінчується смертю. Наприклад, при ХМЛ мієлобласти в КМ складають не більше 5 %. При збільшенні їх кількості більше 5 % говорять про загострення або бластний криз.

### Відмінності хронічних лейкозів від гострих

У хворих розвивається загальне хронічне недокрів'я, збільшуються внутрішні органи в результаті дистрофічних змін та інфільтрації пухлинними клітинами (лейкемічні інфільтрати). При всіх хронічних лейкеміях відбувається збільшення селезінки і генералізоване збільшення ЛВ.

Селезінка при ХЛЛ збільшується до 1 кг. При ХМЛ її маса може досягати 5–6 кг (в нормі 120–150 г), пульпа набуває вигляду гнилої сливи. ЛВ значно збільшені, м'які. При лімфолейкозі вони зливаються у величезні щільні пакети; тією чи іншою мірою виражена лейкозна інфільтрація тканини мигдаликів, групових і солітарних лімфатичних фолікулів кишечника, нирок, шкіри, іноді ГМ і його оболонки (нейролейкемія).

Печінка збільшена значною мірою при мієлоцитарному лейкозі, ніж при лімфоцитарному за рахунок лейкемічних інфільтратів.

Таким чином, **ХЛЛ характеризуються:**

- 1) значним збільшенням розмірів як імунокомпетентних, так і паренхіматозних органів;
- 2) відсутністю геморагічного синдрому;
- 3) відсутністю некрозів, які можуть з'явитися в період бластного кризу.

### Зміни в гемограмі та мієлограмі при лейкозі

Для діагностики лейкозу першочергове значення має цитологічне дослідження периферичної крові та КМ. Після знеболювання невеликої ділянки шкіри в клубову кістку пацієнта вводять голку Джамшиді (довга порожниста голка) (рис. 2). Отримані за допомогою такої голки кров, КМ і кістку досліджують під мікроскопом.

### Зміни в гемограмі при лейкозі

Загальна кількість лейкоцитів в крові залежить в основному від стадії і особливостей перебігу лейкозу. Може відзначатися нормальний вміст лейкоцитів (**алеїкемічні лейкози**), помірне ( $20\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$  – **сублейкемічні лейкози**) або дуже високе ( $200\text{--}500 \times 10^9/\text{л}$  – **лейкемічні лейкози**) збільшення їх кількості і лейкопенія (**лейкопенічні лейкози**). Спостерігаються дегенеративні зміни лейкоцитів, їх морфологічний і цитохімічний атипізм, анемія і тромбоцитопенія.

### Гострий лейкоз

#### 1. Прямі критерії лейкозу

1.1. Бластні клітини, які у рідкісних випадках бластні клітини можуть бути відсутні (алеїкемічний лейкоз).

1.2. «Лейкемічний провал» або лейкемічне зіяння (hiatus leukaemicus), коли в периферичній крові переважають бластні клітини, є невеликий відсоток зрілих лейкоцитів і відсутні проміжні форми дозрівання.

#### 2. Непрямі критерії лейкозу

- 2.1. Лейкоцитоз (може бути лейкопенія).
- 2.2. Анемія (нормохромна).
- 2.3. Ретикулоцитопенія.
- 2.4. Тромбоцитопенія.
- 2.5. Підвищення ШОЕ.

### **Хронічний лімфолейкоз**

1. Лейкоцитоз.
2. Лімфоцитоз (80 % і більше).
3. Наявність тіней Боткіна–Гумпрехта (розчавлені лімфоцити – при виготовленні мазків).
4. Анемія.
5. Тромбоцитопенія.

### **Хронічний мієлолейкоз**

1. Нейтрофільний лейкоцитоз із вираженим ядерним зсувом вліво.
2. Гіпертромбоцитоз.
3. Моноцитоз і тромбоцитопенія (у дітей при Ph'-негативній ювенільній формі).
4. Базофілія та еозинофілія (у дітей).
5. Підвищення ШОЕ.

### **Зміни в мієлограмі при лейкозі**

#### **Гострий лейкоз**

1. Кількість бластних клітин > 30 % (норма не більше 5 %) при ГМЛ.
2. Кількість бластних клітин > 25 % при ГЛЛ.

#### **Хронічний лейкоз**

1. Наявність Ph хромосоми в кровотворних клітинах КМ (ХМЛ).
2. Збільшення бластних клітин (при «бластному кризі»).
3. Дифузна інфільтрація КМ лейкозними клітинами (зрілими лімфоцитами, гранулоцитами).

### **Стадії лейкозу**

#### **Стадії ГЛ**

1. Перший гострий період (перша атака): характеризується вираженим пригніченням нормального кровотворення, високим бластозом у червоному КМ.
2. Ремісія (повна, неповна). До повної ремісії відносять стан, при якому в червоному КМ виявляють **не більше 5 % бластних клітин**. Збереження повної ремісії протягом 5 років вважають одужанням від ГЛ.
3. Рецидив (перший, повторний). Рецидивом ГЛ вважають появу **більш 15 % бластних клітин** у пунктаті червоного КМ або виникнення позакістковомозкових уражень (нейролейкемія, ураження яєчок, збільшення селезінки). Можливі пізні рецидиви хвороби (через 6–7 років повної ремісії).

#### **Стадії ХМЛ**

ХМЛ часто поділяють на три фази на підставі клінічних характеристик і лабораторних даних. За відсутності лікування ХМЛ зазвичай починається зі хронічної фази, протягом декількох років прогресує в фазу акселерації і в результаті розвивається бластний криз – термінальна фаза ХМЛ, клінічно подібна до ГЛ. Одним із факторів прогресії від хронічної фази до бластного кризу є виникнення нових хромосомних аномалій (на додаток до Філадельфійської хромосоми). Деякі пацієнти до моменту постановки діагнозу можуть перебувати вже у фазі акселерації або в бластному кризі.

**Хронічна фаза.** Близько 85 % пацієнтів з ХМЛ до моменту постановки діагнозу знаходяться в хронічній фазі. Протягом цієї фази клінічні прояви зазвичай відсутні або є «легкі» симптоми, такі як нездужання або відчуття переповнення живота. Тривалість хронічної фази різна і залежить від того, наскільки рано було діагностовано захворювання, а також від проведеного лікування. За відсутності ефективного лікування захворювання переходить у фазу акселерації.

**Фаза акселерації.** Діагностичні критерії переходу в фазу акселерації можуть відрізнятися, найчастіше використовуються критерії, встановлені дослідниками онкологічного

центру Андерсона при Техаському університеті, а також Всесвітньою організацією охорони здоров'я. Згідно з критеріями ВООЗ, фазу акселерації відрізняє наступне:

- 1) 10–19 % мієлобластів у крові або КМ;
- 2) 20 % базofilів у крові або КМ;
- 3)  $<100 \times 10^9$ /л тромбоцитів.

Цитогенетична еволюція з розвитком нових аномалій на додаток до Філадельфійської хромосоми.

Прогресування спленомегалії або збільшення числа лейкоцитів, незалежно від терапії.

Фаза акселерації передбачається при наявності будь-якого із зазначених критеріїв, вказує на прогресію захворювання і очікуваний бластний криз.

**Бластний криз** – фінальна стадія розвитку ХМЛ, що перебігає подібно до ГЛ, зі швидкою прогресією і нетривалим виживанням. Бластний криз діагностується на основі одного з наступних ознак у пацієнта з ХМЛ:

- 1) 20 % мієлобластів або лімфобластів у крові або КМ;
- 2) великі групи бластів у КМ при біопсії;
- 3) розвиток хлороми (солідного фокуса лейкемії поза КМ).

#### **Стадії хронічного лімфолейкозу**

За перебігом розрізняють **розгорнуту** (доброякісну) стадію і **термінальну** (злроякісну), при якій процес трансформується в ГЛ або лімфосаркому. Друга стадія може бути відсутня.

**Розгорнута (доброякісна) стадія.** Початок хвороби нерідко майже неможливо визначити: серед повного здоров'я у хворого виявляється невеликий, але поступово зростаючий лімфоцитоз, а потім і лейкоцитоз. При зростанні числа лейкоцитів у декілька разів зазвичай з'являються і суб'єктивні ознаки – помірна слабкість, підвищена пітливість, втомлюваність. Збільшення розмірів ЛВ (як правило, на шиї) є характерною ознакою хвороби, яка іноді виявляється у самому початку лейкозу, в інших випадках приєднується пізніше. Частий симптом – збільшення розмірів селезінки. Рідше відзначається збільшення печінки.

У крові поряд зі зростанням числа лімфоцитів, присутністю одиничних пролімфоцитів і іноді лімфобластів досить часто можна виявити характерні для ХЛЛ тіні Гумпрехта – зруйновані при приготуванні мазка ядра лімфоцитів, у яких серед грудочок хроматину можна помітити нуклеоли. Абсолютна кількість у крові нейтрофілів, тромбоцитів і еритроцитів протягом багатьох років в розгорнутій стадії хвороби може залишатися нормальною.

Під час гістологічного дослідження КМ виявляється дифузне або вогнищеве розростання лімфоцитів. У пунктаті КМ виявляється високий відсоток лімфоцитів. Однак ця ознака може бути достовірним свідченням пухлинної проліферації в КМ лише при невисокому відсотку лімфоцитів у крові, в іншому випадку для підтвердження діагнозу краще користуватися не результатами пункції КМ, а даними трепанобіопсії або поєднувати обидва методи дослідження.

У розгорнутій стадії хвороби виявляються імунні цитолітичні процеси і різноманітні інфекційні ускладнення. Імунний цитоліз зачіпає всі паростки кровотворення, частіше еритроцитарний і тромбоцитарний. Характерне для ХЛЛ пригнічення гуморального імунітету – наслідок депресії нормального лімфоцитопоезу; воно проявляється інфекційними ускладненнями (наприклад, пневмонією, ангіною) – найчастішою причиною загибелі хворих.

**Термінальна** (злроякісна) стадія. Перехід ХЛЛ у ГЛ або лімфосаркому відзначається порівняно рідко. Виникнення лімфосаркоми характеризується появою щільної пухлини, частіше в ділянці одного з ЛВ. Розвиток лімфосаркоми може супроводжуватися зменшенням розмірів не уражених пухлинним процесом ЛВ, а також зміною лімфоцитозу нейтрофільозом.

## Прогноз при лейкозі

Сучасна терапія ГЛ дозволяє у 20–80 % хворих (залежно від віку хворих, форми лейкозу та інших прогностичних факторів) досягати повних ремісій, що не перериваються протягом 5 років; це розцінюється практично як одужання.

При ХЛЛ хворі зазвичай протягом ряду років зберігають задовільне самопочуття і працездатність. Прогноз ХМЛ визначається стадією. При правильному лікуванні розгорнута стадія може тривати в середньому близько 4 років, нерідко 5–10 років. Стан хворих цілком задовільний; вони зберігають повністю або частково працездатність, ведуть звичайний спосіб життя. Тривалість життя хворих в термінальній стадії навіть при комбінованій поліхіміотерапії не перевищує 6–12 міс.

**Причинами смерті при лейкозі** є різка анемія, важка загальна інтоксикація, ураження життєво важливих органів (лейкозна інфільтрація, великі крововиливи), інфекційні ускладнення.

Дата	Бал	Підпис викладача

## ПОРУШЕННЯ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ. ЗМІНИ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ

**Актуальність теми.** Згортання крові є одним з найбільш древніх і надзвичайно важливих проявів гомеостазу і являє собою сукупність процесів, що призводять до тромбоутворення. У життєдіяльності організму тромбоутворення може мати подвійне значення. З одного боку, утворення тромбу захищає організм від крововтрати, з іншого – веде до порушення кровотоку і трофіки органів і тканин, що є важливим механізмом патогенезу багатьох захворювань. У клініці з порушеннями згортання крові стикаються лікарі багатьох спеціальностей (оскільки вони ускладнюють перебіг хірургічних, акушерсько-гінекологічних, терапевтичних, онкологічних, стоматологічних, інфекційних та інших захворювань). При цьому діапазон проявів коагулопатій надзвичайно широкий, від прихованих латентних форм до бурхливих, небезпечних для життя проявів.

Важко назвати патологічний стан, процес або захворювання, які б тією чи іншою мірою не супроводжувалися зміною фізико-хімічних властивостей крові. Незважаючи на те, що в більшій своїй частині зміни різних показників фізико-хімічних властивостей крові мають неспецифічний характер, дані про деякі з них, поряд з даними інших лабораторних досліджень, допомагають лікареві при постановці діагнозу захворювання, а також при судженні про ефективність лікарських засобів. У деяких випадках детальне вивчення змін окремих з цих показників є обов'язковим для постановки правильного діагнозу (деякі види диспротеїнемій і анемічних станів, коагулопатій).

**Загальна мета** – вміти охарактеризувати стан системи згортання і протизгортальної системи крові за загальноновизнаними показниками і використовувати їх для діагностики захворювань гемостазу. Вміти інтерпретувати зміни фізико-хімічних властивостей крові та використовувати показники крові для діагностики різних патологічних процесів і оцінки їх динаміки та ефективності терапевтичних заходів.

**Для цього необхідно вміти (конкретні цілі):**

1. Визначити поняття «система гемостазу».
2. Охарактеризувати механізми, що забезпечують зупинку кровотечі і відновлення цілісності судинного русла, та значимість їх порушень у патогенезі геморагічних захворювань.
3. Діагностувати зміни фізико-хімічних властивостей крові та їх значимість у розвитку різних патологічних процесів і захворювань.

## Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навички.

### Вміти:

- 1) охарактеризувати механізми згортання крові;
- 2) пояснити участь печінки в механізмах згортання крові;
- 3) охарактеризувати основні фізико-хімічні властивості цільної крові і еритроцитів, пояснити, чим вони обумовлені.

### ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Поняття «гемостаз». Системи і структурно-функціональні компоненти, які здійснюють реалізацію механізмів гемостазу.
2. Порушення судинно-тромбоцитарного (первинного) гемостазу. Причини, патогенез. Клінічні прояви, їх патогенез.
3. Основні механізми і патологічні прояви плазмового гемостазу (вторинного гемостазу).
4. Групи геморагічних захворювань. Критерії діагностики механізмів порушення гемостазу.
5. Типи кровоточивості, їх основні прояви.
6. Коагулопатії внаслідок надлишку антикоагулянтів і різкої стимуляції фібринолізу.
7. Спадкові коагулопатії. Патогенез, прояви. Гемофілія. Клінічні та лабораторні критерії.
8. Тромбоцитопенії. Етіологія, патогенез. Клінічні та лабораторні критерії ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури.
9. Тромбоцитопатії. Механізм порушень адгезії, агрегації тромбоцитів, звільнення тромбоцитарних гранул.
10. Вазопатії: види, причини, механізми розвитку, патогенез основних клінічних проявів.
11. Гіперкоагуляція. Тромботичний синдром (тромбофілія).
12. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром).
13. Осмотичний і онкотичний тиск крові. Причини порушення.
14. Осмотична резистентність еритроцитів. Причини порушення.
15. Швидкість осідання еритроцитів. Причини порушення.
16. Порушення білкового складу крові, їх причини.

### ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

**Гемостаз** (від гр. *haima* – кров, *stasis* – зупинка) – комплекс факторів і механізмів, спрямованих на збереження крові у кровоносному руслі, підтримання її фізико-хімічних властивостей, що перешкоджають кровоточивості і обумовлюють відновлення кровотоку в разі обтурації судини тромбом.

Комплекс факторів і механізмів гемостазу представлений трьома тісно взаємопов'язаними системами:

- 1) **системою згортання**, відповідальною за коагуляцію білків крові і тромбоутворення;
- 2) **протизгортальною системою** – забезпечує гальмування або блокаду коагуляції білків і процес тромбоутворення;

- 3) **фібринолітичною системою** – здійснює процеси лізису фібрину (лізис тромбу).

Механізми гемостазу в основному реалізуються трьома взаємодіючими структурно-функціональними компонентами:

- 1) **інтимою** (ендотелієм) кровоносних судин;
- 2) **клітинами крові** (переважно тромбоцитами);
- 3) **плазмовими ферментними системами крові** (згортальною, антизгортальною, фібринолітичною, калекреїн-кініновою та ін.).

Кожен з компонентів містить необхідний набір факторів, необхідних для підтримки гемостазу (табл. 4, 5, 6).

## Плазмові фактори згортання

Фактор	Синоніми	Місце утворення	Примітка
Фактор I	Фібриноген	Гепатоцити	Дисфібриногенемії можуть супроводжуватися гіперкоагуляцією
Фактор II	Протромбін	Гепатоцити	Синтез фактора залежить від вітаміну К
Фактор III	Тканинний тромбoplastин	Всі клітини, крім нерухомих формених елементів крові	
Фактор IV	Кальцій		
Фактор V	Проакцелерин	Гепатоцити	Фактор Va-VI
Фактор VII	Проконвертин	Гепатоцити	Синтез фактора залежить від вітаміну К
Фактор VIII	Антигемофільний глобулін	Печінка, судинна стінка (макрофаги)	VIII-vWF – синтез в ендотелії, тромбоцитах
Фактор IX	фактор Крістмаса	Гепатоцити	Плазмовий компонент тромбoplastину вітамін-К-залежний
Фактор X	Фактор Стюарта– Прауера	Гепатоцити	Синтез фактора залежить від вітаміну К
Фактор XI	Фактор Розенталя	Гепатоцити, макрофаги	Попередник плазмового тромбoplastину
Фактор XII	Фактор Хагемана	Макрофаги	Виявляється тільки in vitro
Фактор XIII	Фібриностабілізуючий фактор Лакі–Лорана	Тромбоцити	Порушення імплантації, сперматогенезу, погане загоєння ран
Фактор XIV (прекалікреїн)	Фактор Флетчера	Гепатоцити	
Фактор XV (високомолекулярний кінноген)	Фактор Фітцджеральда	Гепатоцити	

Таблиця 5

## Основні тромбоцитарні фактори, які беруть участь в гемостазі

Фактори	Синоніми
1	Фактор V
2	Тромбoplastична субстанція (прискорює утворення фібрину)
3	Фосфоліпопротеїд («тромбoplastин»)
4	Антигепариновий фактор (інгібітор колагеназ, хемокін нейтрофілів)
5	Фібриноген (має значення для агрегації тромбоцитів)
6	Антифібринолітичний фактор (інгібітор плазміну)
7	Тромбoplastин (сприяє ретракції кров'яного згустка)

Таблиця 6

## Основні судинні компоненти (фактори) системи гемостазу

Тромбогенні чинники	Антитромбогенні чинники
Ендотелій, серотонін, нейропептид V та ін. забезпечують спазм судин	Оксид азоту (NO) перешкоджає спазму судин і агрегації тромбоцитів
Тромбоксан A <sub>2</sub> спільно з простагландином F <sub>2α</sub> забезпечують спазм судин і адгезію тромбоцитів	Простациклін – антиагрегант тромбоцитів
Фактор Віллебранда активує адгезію і активацію тромбоцитів	Мономолекулярна фібринова плівка ендотелію – перешкоджає контакту ендотелію з тромбоцитами, оберігає від активації факторів згортання
Фібронектин сприяє прикріпленню і розпластанню тромбоцитів, формує тромбогенний псевдоендотелій при пошкодженні стінки судин	Антитромбін-I (фібрин ендотеліальної плівки) інактивує тромбін і ф. Ха
Колаген і еластин забезпечують адгезію тромбоцитів за допомогою ф. Віллебранда і фібронектину при пошкодженні судини	Тромбомодулін пов'язує тромбін, сприяє вивільненню тканинного активатора плазміногену
Фактор активації тромбоцитів (ФАП) забезпечує адгезію і агрегацію тромбоцитів	Протеїн S – антикоагулянтний білок, в комплексі з тромбомодуліном і протеїном C (печінкового походження) лізує ф. Va, VIII
Тканинний тромбoplastин (ф. Ш) активує ф. VII, пригнічує гепарин	Гепарин самостійно, але значно ефективніше в комплексі з антитромбіном III інгібує тромбін, ф. XII–IX

Тромбогенні чинники	Антитромбогенні чинники
Рецептори активованих плазмових факторів згортання IX, X – активуються при пошкодженні судин, сприяють утворенню факторів коагуляції	Гепариновий кофактор II активується на ендотелії гепарином – знижує активність тромбіну і ф. Ха
Інгібітор активації тканинного плазміногену – уповільнення лізису тромбу	Тканинний інгібітор плазміногену – прискорює лізис тромбу
Проакцелерин (ф. V), в комплексі з ф. Ха і фосфоліпідами (ф. III) прискорює перехід протромбіну в тромбін	Інгібітор ф. Ха і тканинного тромбoplastину синтезується ендотеліоцитами під впливом гепарину

Особливо тісно між собою взаємодіють ендотелій судин і тромбоцити і тому більшість дослідників їх об'єднують у вигляді **тромбоцитарно-судинного** механізму гемостазу (**первинний гемостаз**). Йому належить провідна роль у зупинці кровотечі в зоні мікроциркуляторного руслу, за рахунок спазму судин і утворення тромбоцитарного тромбу.

При пошкодженні більш великих судин гемостаз здійснюється не тільки за участю інтими судин і тромбоцитів, а й згортання крові з утворенням **коагуляційного тромбу**. Відбувається формування фібринових згустків (тромбів), які забезпечують більшу щільність і кращу фіксацію тромбу в пошкоджених судинах. Цей механізм гемостазу отримав назву **коагуляційного (вторинний гемостаз)**.

### Регуляція згортання крові

Регуляція згортання крові здійснюється за допомогою **нейрогуморальних механізмів**. Збудження **симпатичної НС**, що виникає при стресових ситуаціях, відчутті страху та болю, а також підвищена секреція адреналіну мозковим шаром надниркових залоз різко прискорюють згортання крові, викликаючи стан, що називається **гіперкоагуляція**. Тим самим організм у разі фізичного пошкодження готується до швидшого тромбоутворення.

Основна роль в цьому механізмі належить адреналіну і норадреналіну. Адреналін, що викидається у кровотік, запускає ряд тканинних і плазмових реакцій (рис. 9):

1. Вивільнення із судинної стінки тромбoplastину, який швидко перетворюється в крові на протромбіназу.
2. Активація у крові ф. Хагемана, що впливає на утворення кров'яної протромбінази.
3. Стимуляція появи в крові тканинних ліпаз, які розщеплюють жири і тим самим збільшують кількість ЖК і підсилюють їх тромбoplastичну активність.
4. Активація вивільнення фосфоліпідів з еритроцитів та інших формених елементів крові.

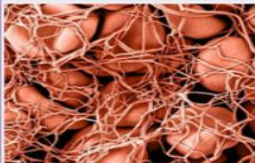
<b>I етап</b>	вивільнення <b>тромбoplastину</b> внаслідок руйнування тромбоцитів • під дією повітря
<b>II етап</b>	<b>протромбін</b> (розчинний білок крові) ↓ <b>тромбін</b> (нерозчинний білок) • під дією тромбoplastину, vit K, йонів $Ca^{2+}$
<b>III етап</b> 	<b>фібриноген</b> (розчинний білок плазми крові) ↓ <b>фібрин</b> (нерозчинний білок плазми крові) • під дією тромбіну, йонів $Ca^{2+}$ • утворюється <b>тромб</b> – згусток з переплетених волокон фібрину та затриманих між ними еритроцитів

Рис. 9. Основні етапи згортання крові

Сукупність цих реакцій призводить в результаті до витрати факторів згортання крові, тому з припиненням дії подразника активується протизгортальна система, дія якої спрямована на уповільнення згортання крові – **гіпокоагуляцію**. У цей час спостерігається посилення фібринолізу, що приводить до розщеплення надлишку фібрину.



Процес згортання крові може регулюватися **умовно-рефлекторно** через ВНС і ендокринні механізми. Шляхом багаторазового поєднання умовного подразника, наприклад метронома з больовим, виробляється умовний рефлекс на метроном. Після цього включення одного лише метронома буде викликати гіперкоагуляцію.

Процес умовно рефлекторної гіперкоагуляції проходить у дві фази: рефлекторну і рефлекторно-гуморальну.

На початковому етапі імпульси з ЦНС надходять до кровотворних органів і кров'яних депо, що супроводжується активним виходом тромбоцитів з печінки, селезінки, шкіри і активацією плазмових факторів.

В результаті відбувається швидке утворення тромбопластину. Потім включаються гуморальні механізми. Вони підтримують і продовжують активацію системи згортання і одночасно знижують дію антизгортальної системи. Значення умовно-рефлекторної гіперкоагуляції полягає в підготовці організму до захисту від крововтрати.

### **Порушення механізмів гемостазу**

Будь-який дефіцит або дефект у згортальній, антизгортальній і фібринолітичній (особливо тривалі та стійкі) системах призводить до патології системи гемостазу.

Порушення механізмів гемостазу позначається терміном «гемостазопатія». В даний час виділяють **три групи гемостазопатій**:

1) **гіпокоагуляція** – зменшення згортання крові і тромбоутворення (розвиток геморагічного синдрому);

2) **гіперкоагуляція** – посилення згортання крові і тромбоутворення (розвиток тромботичного синдрому, тромбофілії);

3) **тромбогеморагічні синдроми**, що характеризуються фазністю порушень стану системи гемостазу: фаза гіперкоагуляції і тромбозу змінюється фазою гіпокоагуляції, фібринолізу і геморагічного синдрому, дана гемостазопатія найбільш типова для дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдрому).

Кожна з цих груп характеризується порушенням різних механізмів гемостазу і має певні патогенетичні ланки клінічних проявів.

### **Основні критерії діагностики порушень механізмів гемостазу**

Для виявлення гемостазопатій велике значення мають: анамнез, фізикальне обстеження, лабораторні дослідження.

#### ***Анамнез***

Відомості, отримані від хворих, дозволяють отримати наступну інформацію:

- 1) характер перебігу (гострий або хронічний розвиток);
- 2) поширеність (місцеві або системні прояви);
- 3) спадковий (сімейний) або набутий характер;
- 4) наявність факторів, що провокують появу ознак порушення гемостазу (професійних, соматичних захворювань, побутових та інших чинників).

#### ***Фізикальне обстеження***

Фізикальне обстеження має значну інформаційну цінність, особливо, при геморагічних синдромах і захворюваннях.

Для них характерні:

- 1) петехії;
- 2) екхімози;
- 3) пурпура;
- 4) гематоми;
- 5) поєднання петехіально-екхімозних висипань з гематомами<sup>4</sup>
- 6) телеангіоектазії;
- 7) ангіоми.

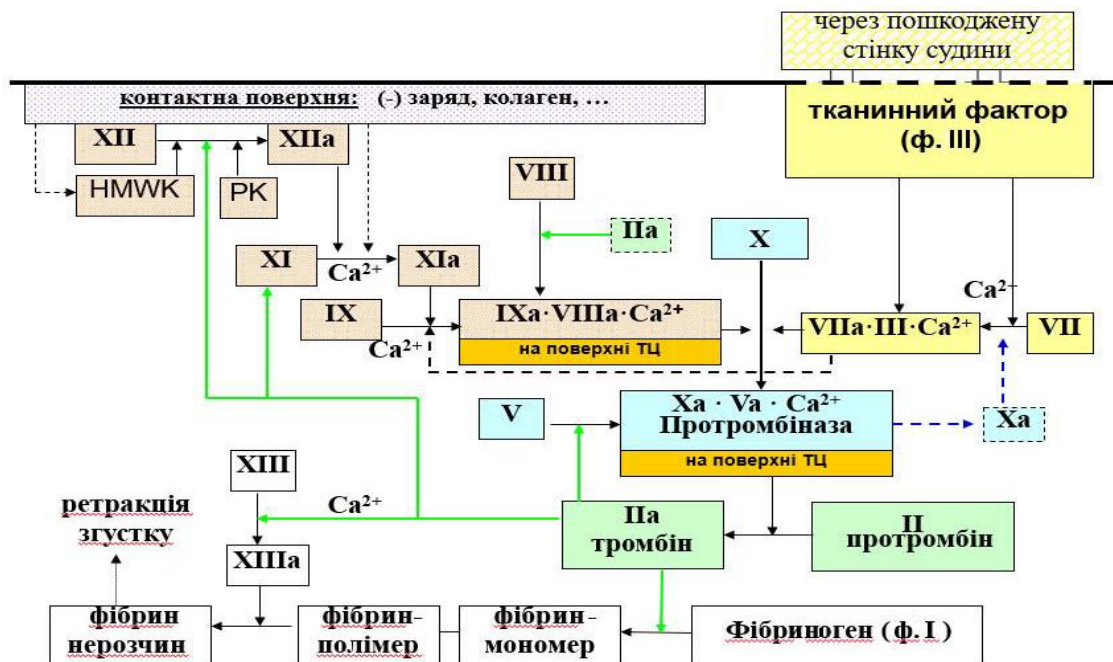


Рис. 10. Схема згортання крові

**Петехії** – червоні плями діаметром до 3 мм, можуть бути розсіяні по шкірі і СО, не підносяться над шкірою і не бліднуть при натисканні. Вони відносяться до капілярного типу кровоточивості. В основі їх розвитку лежить **проникнення еритроцитів (діapedез) через зовні не пошкоджену стінку мікросудин**. Діapedез відзначається або при підвищеній проникності мікросудин (дистрофічні порушення), або при тромбоцитопеніях і тромбоцитопатіях (знижується їх ангіотрофічна функція). Дані мікрокрововиливи **характерні для патології первинного гемостазу (порушення механізмів тромбоцитарно-судинного гемостазу)**.

**Екхімоз** – велика багатобарвна пляма, що не підноситься над шкірою, яка свідчить про **внутрішньошкірний або підшкірний крововилив**. Спостерігається при **патології тромбоцитів, травмах стінки судин, порушенні її функції і коагулопатіях** (дефіцит VII, X, V та інших факторів згортання).

**Пурпура** – багатоколірні петехії та екхімози, що досягають 1 см у діаметрі. Може відзначатися їх злиття. Пурпура вказує на **порушення тромбоцитарно-судинних механізмів гемостазу**.

**Гематома** – скупчення маси крові (внаслідок крововиливу) у підшкірній клітковині, м'язах, великих суглобах, заочеревинному просторі. Шкіра над крововиливом болюча, піднімається над загальним її рівнем і змінює колір на синюватий, пізніше – на зеленувато-жовтий (за рахунок утворення білівердину і білірубину). Гематома є наслідком ураження великих кровеносних судин – **гематомний тип кровоточивості** – і спостерігається при порушеннях коагуляційної ланки гемостазу (вторинний гемостаз). Відзначається при **дефіциті факторів згортання – VII, VIII, IX, XI та ін.** Крім того, гематоми можуть формуватися при патології тромбоцитів (дефіцит ф. III).

**Поєднання петехіально-екхімозних висипань з гематомами** – це змішаний, **капілярно-гематомний тип кровоточивості**. Спостерігається при **вираженому дефіциті ф. III і XIII, при гострому ДВЗ-синдромі та значних передозуваннях антикоагулянтів**.

**Телеангіоектазії** – це мікророзширення судин, що виявляється у вигляді червоних плям («судинних зірочок») і бляшок. При натисканні вони, на відміну від петехій, зникають, але потім з'являються знову. Телеангіоектазії виникають при **судинній патології**, в основі якої лежать порушення сполучнотканинних елементів їх стінок.

**Ангіоми** – доброякісні пухлини з мезенхімальних клітин судин, у своєму складі містять телеангіоектазії.

Кровотечі з телеангіоектазій і ангиом є повторними, локалізованими і обов'язково прив'язаними до місць їх розташування.

### Лабораторні дослідження

Анамнестичні дані і результати фізикального обстеження дають багато інформації про характер і вид порушень первинного чи вторинного гемостазу. Однак остаточний висновок робиться на підставі використання лабораторних тестів.

**Підрахунок кількості тромбоцитів.** Норма становить  $180\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$ ; при зменшенні числа тромбоцитів до  $100 \times 10^9/\text{л}$  геморагічні прояви незначні, але при цьому можуть з'являтися позитивні ендотеліальні проби і подовження часу кровотечі (див. нижче). Клінічно виражені прояви у вигляді геморагій спостерігаються при зниженні червоних кров'яних пластинок **нижче  $50 \times 10^9/\text{л}$** . Різко виражені тромбоцитопенії (менше  $30 \times 10^9/\text{л}$ ) характеризуються не тільки порушенням первинної ланки гемостазу; при цьому сповільнюються і механізми вторинної ланки: зменшується утворення протромбінази (дефіцит ф. III), використання протромбіну. Важкі тромбоцитопенії (менше  $20 \times 10^9/\text{л}$ ) мають не тільки діагностичне, але і прогностичне значення. Вони супроводжуються небезпечними кровотечами: спонтанні геморагії із СО, постійна кровоточивість ясен, гематурія,

**Агрегометрия тромбоцитів** використовується для оцінки агрегаційних властивостей тромбоцитів. Агрегація тромбоцитів відстежується в спеціальних приладах – нефелометрах (агрегометрах), де розміщують збагачену тромбоцитами плазму з додаванням різних речовин-провокаторів агрегації (АДФ, адреналіну, колагену та ін.)

**Тривалість (час) кровотечі (капілярної)** дозволяє оцінювати стан механізмів первинного гемостазу. Проводиться за допомогою різних методів. За Дьюком час кровоточивості 2–5 хв. Ця проба виявилася цілком стандартизованою (впливає рівень АТ і стан шкірних судин пацієнта). Найбільш часто кровоточивість подовжується при тромбоцитопенії (менше  $100\text{--}10^9/\text{л}$ ), судинних порушеннях (вазопатії), цинзі, хворобі Віллебранда.

**Ендотеліальні проби.** За їх допомогою оцінюється резистентність стінки мікросудин до кровоточивості. Існують наступні проби: симптом щипка, джгута, молоточка, проба Кончаловського, але вони не цілком об'єктивні. Більш об'єктивну інформацію надає **дозована баночна проба (проба Вальдмана)**. Вона виконується в такий спосіб: медичну банку накладають на шкіру (5 хв), далі підраховують кількість петехій, що утворилися на місці накладання банки. При виявленні більше 30 точкових геморагій проба вважається позитивною. Позитивні ендотеліальні проби спостерігаються при тромбоцитопеніях і тромбоцитопатіях (знижується ангиотрофічна функція тромбоцитів), а також вазопатіях.

Всі вище **розглянуті** лабораторні методи дослідження в основному спрямовані на виявлення **порушень механізмів тромбоцитарно-судинної ланки згортання крові (утворення білого тромбу)** (табл. 7).

Таблиця 7

### Основні механізми і патологічні прояви судинно-тромбоцитарного гемостазу (первинного гемостазу)

Фізіологічні етапи	Патологічні прояви	
	Механізми	Клінічні прояви
1. Спазм судин при ушкодженні їх стінки. 2. Адгезія тромбоцитів до субендотеліального шару. 3. Агрегація тромбоцитів у місці пошкодження. 4. Звільнення тромбоцитарних гемостатичних факторів. 5. Подальша агрегація тромбоцитів під впливом тромбоцитарних та інших чинників. 6. Утворення первинного гемостатичного (білого) тромбу. 7. Ретракція кров'яного тромбу.	1. Наявність геморагічного висипу на шкірі і СО (пурпура, екхімози, петехії). 2. Кровотеча зі СО (носові, з ясен, маткові, шлунково-кишкові). 3. Кровотеча під час або відразу після операцій та хірургічних маніпуляцій. 4. Позитивні симптоми джгута (слід від шкарпеток, гумки від трусів, манжети апарату для вимірювання АТ тощо).	1. Кількість тромбоцитів у периферичній крові (N = 150–400 тис. у мкл). 2. Час кровотечі: за Дьюком (N = 2–5 хв), за Айві (N = 3–9 хв), за Вааллером (N = 10–12 хв). 3. Оцінка тромбоцитарних функцій: – дослідження адгезії (N = 30–40 %); – дослідження агрегації (N = 30–40 %). 4. Ретракція кров'яного згустка (N більше 80 %). 5. Резистентність капілярів (кількість петехій при манжетній пробі не більше 5). 6. Морфологічні дослідження тромбоцитів (тромбоцитометрія).

Для оцінки стану плазмових компонентів гемостазу застосовують коагуляційні тести. Вони грають важливу роль у діагностиці різних коагулопатій.

**Час згортання крові (in vitro)** у нормі (за Лі-Уайтом) становить 5–8 хв. Збільшення часу свідчить про зростання кількості антикоагулянтів, гіпофібринемію, вторинні дефіцити факторів згортання. Ця проба буває позитивною тільки при значних змінах коагуляційних факторів, що знижує діагностичне і диференційне значення тесту.

**Час рекальцифікації плазми.** Визначається час згортання плазми крові після додавання до неї розчину CaCl оптимальної концентрації. Норма 60–120 с. Скорочення часу рекальцифікації вказує на гіперкоагуляцію, подовження – на гіпокоагуляцію.

**Протромбіновий час (ПЧ, ПТЧ або тест Квика).** Норма – 10–14 с. Даний час необхідний для фібриноутворення *in vitro* в плазмі крові після додавання готового тканинного тромбoplastину з кальцієм. ПТЧ характеризує швидкість **зовнішнього шляху згортання крові і загального шляху** (після утворення протромбінази). Отже, воно подовжується при зниженні концентрації ф. VII, X, V, протромбіну і фібриногену. Як правило, це настає при зниженні концентрації даних факторів коагуляції нижче за 30–10 % від норми. Нерідко дослідження ПТЧ представляють у вигляді **протромбінового індексу – ПТІ (%)**. Це виражене у відсотках відношення протромбінового часу нормальної плазми до протромбінового часу досліджуваної плазми. Норма 70–120 %. Зменшення ПТІ має таке ж значення, як подовження протромбінового часу.

**Активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ)** використовується для визначення **активності внутрішнього шляху згортання крові**. Норма 25–38 с. На відміну від попереднього тесту, замість тканинного тромбoplastину в плазму крові додають «штучний» кров'яний тромбoplastин (наприклад, порошок окису кремнію), що активує ф. XII – запускається внутрішній каскад. Дефіцит факторів XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, Флетчера і Фітцджеральда призводить до подовження АЧТЧ.

**Тромбіновий час (ТЧ).** Даний тест оцінює **3-ю фазу згортання крові** (норма 11–18 с). Його визначають за інтервалом, необхідним для появи згустка фібрину в декальцинованій плазмі крові *in vitro* при додаванні тромбіну і кальцію. ТЧ збільшується при гіпо- і дисфібриногенеміях, надлишку продуктів розпаду (деградації) фібрину і фібриногену (ПДФ).

**Вміст фібриногену.** Норма – 2–4 г/л, зниження рівня фібриногену до 1 г/л і більше супроводжується подовженням ТЧ.

**Автокоагуляційний тест (АКТ)** – мікрометод, який дає уявлення про стан як прокоагулянтної, так і антикоагулянтної ланок системи згортання і кінетики цих процесів (табл. 8).

Таблиця 8

### Основні механізми і патологічні прояви плазмового гемостазу (вторинного гемостазу)

Фізіологічні етапи		Патологічні прояви	
Механізми	Клінічні прояви	Методи лабораторної діагностики	
1. Утворення протромбінази. 2. Утворення тромбіну. 3. Утворення фібрину і його стабілізація. 4. Ретракція кров'яного згустка	1. Гематомний тип кровоточивості. 2. Глибокі геморагії (крововиливи в суглоби, м'язи, міжфасціальний простір). 3. Значні екхімози. 4. Відстрочені пост-травматичні і після-операційні кровотечі і крововиливи	1. Час згортання венозної крові за Лі-Уайтом (N = 5–8 хв). 2. Час згортання капілярної крові за Г.В. Сухаревим (N = початок 1–3 хв, кінець 3–5 хв). 3. Час згортання капілярної крові мікрокоагулометром (N = початок 1–3 хв, кінець 3–5 хв). 4. Час рекальцифікації плазми (N = 60–120 с). 5. АЧТЧ (N = 35–46 с). 6. Протромбіновий час (N 80–100 %). 7. АКТ. Визначають такі показники: – А – активність згортання на 2-й хвилині інкубації гемолізаткальцієвої суміші (N = 15,4±2,9 %). – МА – максимальна активність системи згортання (N = 100±1,1 %). – Т – час досягнення половини МА (N – 3,7±0,2 хв).	

Фізіологічні етапи		Патологічні прояви
Механізми	Клінічні прояви	Методи лабораторної діагностики
		– Т2 – час досягнення максимальної активності системи згортання (N = 10 хв). – ПТ – індекс інактивації тромбіну і тромбопластину, який обчислюється співвідношенням МА/А (N 2,1±0,1). – Фібринолітична активність: визначення рівня спонтанного фібринолізу (N = 15,5±0,68 %). – МНС (N = 0,88–1,39)

**Оцінка ретракції згустку.** Через 20–60 хв після утворення обсяг тромбу починає сильно зменшуватися і плазма відокремлюється. Остаточний результат фіксується через 2 год. Ретракція згустку відбувається за активної участі тромбопластину (актоміозиновий комплекс тромбоцита). Кількісно оцінюється у відсотках (норма 40–95 %). Зниження ретракції спостерігається при тромбоцитопеніях, тромбоцитопатіях, а також значних гіпофібринеміях (фібриноген виконує опорну функцію)

**Міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС).** Формула розрахунку: рівень ПТІ пацієнта/рівень ПТІ норми коефіцієнт лота, зазначений в анотації до антикоагулянтного препарату (визначає активність препарату по відношенню до гепарину). У нормі показник МНС становить 0,88–1,39.

**Тести для виявлення гіперкоагуляції** проводять у хворих, схильних до розвитку тромботичного синдрому. Оцінюють наступне:

- 1) резистентність активованого білка С;
- 2) рівень фактора V;
- 3) дефіцит природних антикоагулянтів (антитромбіну III, білка С, білка S);
- 4) продукти розщеплення або деградації фібриногену і фібрину – ПДФ (норма – менше 10 мкг/мл); вміст останніх підвищується при захворюваннях печінки, активації тромбоутворення (ДВЗ-синдром).

#### **Зниження згортання крові (гіпокоагуляція)**

Зниження згортання крові проявляється геморагічними синдромами і захворюваннями.

**Геморагічні синдроми і захворювання** характеризуються підвищеною кровоточивістю внаслідок порушень одного або декількох механізмів гемостазу (табл. 9, 10).

Таблиця 9

#### **Групи геморагічних захворювань**

Захворювання	Механізм порушення гемостазу
Тромбоцитопенії та тромбоцитопатії	Порушення тромбоцитарної ланки гемостазу – кількісні та якісні порушення тромбоцитів
Коагулопатії	Порушення у згортанні крові та фібринолізі
Вазопатії	Порушення в судинній ланці гемостазу
Змішані	Одночасне порушення в різних ланках гемостазу

Таблиця 10

#### **Типи кровоточивості (за З.С. Баркаганом, 1969)**

Тип кровоточивості	Клінічні прояви
Гематомний	Характерний для патології плазмової ланки гемостазу і проявляється тривалими кровотечами з ран, болісними крововиливами у м'які тканини, суглоби (зазвичай після травм, ін'єкцій)
Петехіально-плямистий	Характеризується тривалою кровотечею з ран, наявністю несиметричних геморагічних висипань від петехій до екхімозів різного ступеня зрілості
Мікроциркуляторно-гематомний	Характерний для патології тромбоцитарної ланки гемостазу. Характерні спонтанні, переважно нічні, несиметричні крововиливи в шкіру і СО, періодично виникають носові кровотечі і мікрогематурія, мелена, тривалі кровотечі після малих хірургічних операцій
Васкулітно-пурпурний	Геморагії обумовлені вогнищевим запаленням, найчастіше імунного генезу, в мікросудинах шкіри і внутрішніх органів (нирок, кишечника, легень). Спостерігається при інфекційних і алергічних васкулітах (симетричні, еритематозні або геморагічні висипання)
Мікроангіоматозний	При телеангіоектазіях, ангіомах (тривалі, локалізована та обумовлені локальною судинною патологією кровотечі). Джерело кровотеч – телеангіоектази

Ці форми патології поділяються на спадкові і вроджені, а також набуті, серед яких переважають вторинні і симптоматичні порушення гемостазу.

Залежно від того, в якій ланці гемостазу сталися порушення, усі геморагічні синдроми і захворювання ділять на 4 групи, представлені в *табл. 9*.

### Тромбоцитопенії

**Тромбоцитопенії** – зменшення кількості тромбоцитів в одиниці об'єму крові менше  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

#### Причини розвитку тромбоцитопенії

1. **Зменшення утворення тромбоцитів у КМ**, що спостерігається при метастазуванні пухлин в КМ, при лейкозі, променевої хворобі, застосуванні лікарських препаратів (цитостатиків, сульфаніламідів та ін.), дефіциті вітаміну В<sub>12</sub>, фолієвої кислоти та ін.

2. **Посилене руйнування тромбоцитів** – при переливанні «старої» консервованої крові, протезами серцевих клапанів, центрифужним насосом апарату штучного кровообігу.

3. **Внутрішньосудинний лізис тромбоцитів**, який пояснюється переважно імунopatологічними механізмами і проявляється у вигляді аутоімунних тромбоцитопеній (хвороба Верльгофа), вірус-індукованих (гетероімунних) тромбоцитопеній – вірус грипу, краснухи, кору, вітряної віспи та ін., а також після щеплень. Велике значення мають і «гаптен-індуковані» лікарські тромбоцитопенії, що розвиваються після прийому сульфаніламідів, тіазидів.

4. **Підвищене «споживання» тромбоцитів** у тромбах і згустках крові (ДВЗ-синдром).

5. **Надмірне депонування тромбоцитів** – у селезінці (гіперспленемія), при гемангіомах та ін.

Перераховані тромбоцитопенії відносять до набутих форм. Із них найбільш часті тромбоцитопенії, обумовлені імунopatологічними механізмами, їх патогенез представлений у *табл. 11*.

Таблиця 11

### Патогенетичні механізми імунних тромбоцитопенія

Форма	Патогенетичний механізм
Ізоімунна	Несумісність за тромбоцитарними Аг між матір'ю і дитиною
Трансімунна	Трансплацентарне проникнення до дитини Ат матері, хворої на аутоімунну тромбоцитопенічну пурпуру або СЧВ
Гетероімунна	Порушення антигенної структури тромбоцитів під впливом вірусів або медикаментів
Аутоімунна	Вироблення Ат проти власного антигену тромбоцитів

Для ізо-, транс- і гетероімунних тромбоцитопеній характерний гострий перебіг, для аутоімунних – хронічний.

#### Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (хвороба Верльгофа)

Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) – перший описаний геморагічний діатез, обумовлений кількісною та якісною недостатністю тромбоцитарної ланки гемостазу. Характерними її ознаками захворювання є наступне:

- 1) пурпура;
- 2) екхімози на шкірі і СО;
- 3) кровоточивість із СО;
- 4) зменшення кількості тромбоцитів у периферичній крові;
- 5) нормальна або підвищена кількість мегакаріоцитів у КМ, відсутність інтоксикації і спленомегалії.

#### Етіологія і патогенез

Етіологія ІТП не встановлена. Це підкреслюється в назві хвороби – ідіопатична, тобто така, причини якої невідомі.

Фактори, що передують початку ІТП, можуть бути різними: вірусні інфекції, введення  $\gamma$ -глобуліну, травми, операції, лікарські препарати, переохолодження, перегрівання, підвищена інсоляція тощо.

Незважаючи на єдність поглядів усіх дослідників на аутоімунний патогенез ІТП, початкові пускові ланки появи антитромбоцитарних Ат до кінця не з'ясовані. Пусковим механізмом імунопатологічного процесу, який призводить до ІТП, є порушення перетравлюючої функції макрофагів під впливом інфекції, медикаментів, інсоляції та інших причин. Це зменшує нормальну дезінтеграцію тромбоцитів у макрофагах. У таких випадках у макрофаги надходять тромбоцитарні Ат (в нормі вони не з'являються), що призводить до контакту лімфоцитів із «прихованими» від них тромбоцитарними Ат. Аутоімунний процес (синтез антитромбоцитарних Ат) є причиною різкого скорочення тривалості життя тромбоцитів у хворих на ІТП до декількох годин при середній тривалості їх життя у здорових людей 7–10 днів.

Кровоточивість у хворих ІТП пов'язана з кількісною (тромбоцитопенія) і якісною (тромбоцитопатія) недостатністю тромбоцитарної ланки гемостазу і виникає при зниженні тромбоцитів до рівня **менше  $50 \times 10^{12}/л$** .

Внаслідок тромбоцитопенії знижується вміст серотоніну, який забезпечує спазм дрібних судин, що грає певну роль у розвитку кровоточивості при ІТП після невеликих травм.

Важливою функцією тромбоцитів є підтримання нормального стану ендотелію судин – вони забезпечують ангиогенез і репарацію тканин. Це так звана **ангіотрофічна функція тромбоцитів**. Її порушення (зменшення факторів росту тромбоцитів) призводить до дистрофічних змін стінки судин, виходу еритроцитів за межі судинного русла і розвитку петехій, екхімозів.

### Клінічні та лабораторні критерії ІТП

Для тромбоцитопеній характерний **капілярний тип кровоточивості** у вигляді петехій, екхімозів і пурпури.

Геморагії мають несиметричний характер і розташовуються на шкірі, слизовій і підслизових оболонках рота і ясен. Розвиваються спонтанно або при незначних травмах (хворий може відзначати їх появу при чищенні зубів). Нерідкі носові кровотечі (епітаксис). Тривалі геморагії можуть виникати після видалення зуба, цистектомії. Дана група симптомів пояснюється різким зниженням активності формування білого тромбу і недостатністю ангіотрофічної функції тромбоцитів.

Клінічні та лабораторні діагностичні критерії тромбоцитопенічної пурпури представлені у *табл. 12 і 13*.

Таблиця 12

### Клінічні критерії ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури

Клінічні синдроми	Провідні причини	Прояви
Геморагічний	Тромбоцитопенія	<b>Шкірний:</b> 1) поліхромна, поліморфна, асиметрична геморагічна висипка від петехій до екхімозів, з ураженням СО; 2) ранні кровотечі (перші 3–5 хв від моменту травми); 3) позитивні ендотеліальні проби на резистентність стінки капілярів: проба джгута, щипка, баночна, уколочна
	Порушення тромбоцитарної трофіки ендотелію судин	<b>Кровотеча</b> – спонтанна, при травмах
Анемічний	Крововтрата	Клінічні прояви постгеморагічної анемії

Таблиця 13

### Лабораторні критерії ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури

Ступінь	Рівень тромбоцитів	Мієлограма
Легкий	$70-100 \times 10^9/л$	1. Нормальний або підвищений рівень утворення мегакаріоцитів, молоді форми з круглими ядрами і синьою цитоплазмою, порушення їх відшнування. 2. При утворенні антитромбоцитарних Ат – зменшення кількості мегакаріоцитів у мієлограмі. 3. Збільшення кількості еозинофілів та еозинофільних мієлоцитів у зв'язку з аутоімунною реакцією
Середній	$30-70 \times 10^9/л$	
Важкий	$< 30 \times 10^9/л$	

**Вроджені форми** тромбоцитопенії (порушення активності ферментів гліколізу або циклу Кребса, зниження продукції тромбопоетину та ін.) нечисленні і не мають великого клінічного значення.

### Тромбоцитопатії

**Тромбоцитопатії** – патологічний процес, що характеризується порушенням структурно-функціональних властивостей тромбоцитів, що призводить до неефективності механізмів гемостазу навіть при їх **нормальній кількості**.

Розрізняють первинні (спадкові) та вторинні (набуті) тромбоцитопатії. Клінічні критерії тромбоцитопатій наведені у *табл. 14–17*.

Таблиця 14

#### Клінічні критерії спадкових тромбоцитопатій

Форми	Характеристика шкірного геморагічного синдрому та ін.	Характер кровотеч
Макроцитарна тромбоци- строфія Бернара–Сульє	Виявляється в перші місяці життя у вигляді пурпури	Кровотечі з ясен, ШКТ, крововиливи у внутрішні органи (до 1 року – носові кровотечі)
Синдром «сірих» тромбоцитів	Петехії та екхімози	Носові кровотечі, сильний біль у суглобах
Дезагрегаційна тромбо- цитопатія Мея–Хетліца	Виразений незначно або відсутній	Геморагічний синдром у більшості випадків відсутній або мало виражений
Синдром Віскотта–Олдріча	Генералізована екзема, гнійні захво- рювання, гіпотрофія, петехії та екхімози	Діарея з кров'ю, тривала кровотеча після незначних травм. Більшість хворих гинуть у ранньому віці
Хвороба Віллебранда	Петехії та екхімози, гематоми	Спостерігаються кровотечі з ясен, носові, маткові
Тромбастенія Гланцмана	Петехії та екхімози	Гематурія, гемартрози, крововиливи в сітківку очей, у мозок

Таблиця 15

#### Лабораторні критерії спадкових тромбоцитопатій

Форми	Характерні риси		Загальні ознаки
	Характерні зміни	Рівень показника	
Макроцитарна тромбоци- строфія Бернара–Сульє	Скорочення тривалості життя тромбоцитів	< 12 діб	Зниження адгезії, агрегації тромбоцитів, зниження ретракції кров'яного згустка < 44 %
	Тромбоцитопенія	< 150×10 <sup>9</sup> /л	
	Порушення зв'язування плазмових факторів крові		
Синдром «сірих» тромбоцитів	Тромбоцитопенія	25–150×10 <sup>9</sup> /л	
	Тромбоцити і мегакаріоцити великих розмірів із сіруватим відтінком		
Синдром Віскотта– Олдріча	Тромбоцитопенія	< 150×10 <sup>9</sup> /л	
	Анемія	< ПО г/л	
	Лейкоцитоз	> 9,5×10 <sup>9</sup> /л	
	Тромбоцити малі, без α-гранул	Діаметр < 2 мкм	
Хвороба Віллебранда	Підвищення тривалості кровотечі	> 30 хв	
	Зниження адгезії і агрегації тромбоцитів із ристоміцином	< 18 %	
	Підвищення рівня АЧТЧ	> 80 хв	
	Дефект синтезу WF		
Тромбастенія Гланцмана	Зниження вмісту АТФ у тромбоцитах		

Таблиця 16

#### Клінічні критерії набутих тромбоцитопатій

Синдром	Провідна причина	Прояви
Геморагічний	Внаслідок тромбоцитопенії	<b>Шкірний:</b> поліхромна, поліморфна, асиметрична геморагічна висипка від петехій до екхімозів, з ураженням слизових оболонок. <b>Ранні кровотечі (перші 3–5 хв від моменту травми)</b>
		<b>Кровотечі:</b> посттравматичні, спонтанні*
Анемічний	Крововтрата	Клінічні прояви постгеморагічної анемії

Примітка: \* внаслідок порушення тромбоцитарної трофіки ендотелію судин



## Лабораторні критерії набутих тромбоцитопатій

Клінічний аналіз крові		Біохімічний аналіз крові	
Показник	Значення	Показник	Значення
Кількість тромбоцитів нормальна або знижена	> 100×10 <sup>9</sup> /л	Зниження всіх або одного з показників: – адгезії тромбоцитів, – агрегації тромбоцитів, – ретракції кров'яного згустку	18 %
Можлива постгеморагічна анемія	Hb < 110 г/л*		17–25 % 44 %

Примітка: \* – згідно з віковими нормативами

**Первинні (спадкові) тромбоцитопатії**

В основі спадкових тромбоцитопатій лежать генетичні дефекти рецепторів мембрани тромбоцитів або дефіцит пулів зберігання різних гранул тромбоцитів.

Спадкові тромбоцитопатії – найбільш поширений генетично обумовлений дефект гемостазу, виявляється у 60–80 % дітей з рецидивуючою кровотечею судинно-тромбоцитарного типу.

У хворих, що мають спадкову тромбоцитопатію, епізоди підвищення кровоточивості виникають під впливом факторів зовнішнього середовища (вірусні та інші інфекційні захворювання, прийом ацетилсаліцилової кислоти, травми, фізіотерапевтичні процедури, зайва інсоляція тощо). Кровоточивість більше виражена у весняно-літній та осінній сезони року. Спадкові форми групуються за типами дисфункції, морфологічними і біохімічними порушеннями тромбоцитів.

Найбільш важливою і частою (1/800 до 1/50) спадковою формою тромбоцитопатії є **хвороба фон Віллебранда**. Вона обумовлена **дефектом альфа-гранул** тромбоцитів (зберігання ф. Віллебранда), внаслідок цього порушуються процеси адгезії тромбоцитів.

Порушення **рецепторного апарату** тромбоцитів (**хвороба Гланцмана**) викликає порушення агрегації тромбоцитів внаслідок утруднення взаємодії з АДФ і колагеном.

Тромбоцитопатії, пов'язані з **дефектом реакції звільнення**, супроводжуються дефіцитом різних тромбоцитарних факторів, звідси – зниження їх адгезивних і агрегаційних властивостей.

**Вторинні (набуті) тромбоцитопатії** зустрічаються значно частіше, ніж спадкові.

Спостерігатися вони можуть за наступних умов.

1. *Різні типи лейкозів і метастази пухлин у КМ.* Порушення функції тромбоцитів пояснюють дією на мегакаріюцити цитокінів злоякісних клітин (формується їх неповноцінність). Спостерігається зниження агрегації і адгезії червоних кров'яних тілець.

2. *Уремія.* Знижуються показники адгезії і агрегації тромбоцитів, а також реакція вивільнення і швидкість ретракції кров'яного згустку. Є припущення, що дані порушення пов'язані з якимось уремичним токсином (креатиніном).

3. *Дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, фолієвої кислоти, заліза та ін.*

4. *Застосування лікарських препаратів.* Це форма вторинних тромбоцитопатій, що найбільш часто зустрічається. Лікарські дисфункції тромбоцитів спостерігаються після прийому ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів (аспіринова тромбоцитопатія), антидепресантів, серцевих глікозидів, карбеніциліну та інших β-лактамних антибіотиків, антигістамінних засобів та ін.

В основі механізму дії лікарських речовин лежить **пригнічення синтезу і зменшення кількості різних тромбоцитарних факторів**. Наприклад, аспіринотерапія сприяє **дезагрегації тромбоцитів**, тим самим порушується тромбоутворення.

5. *Переливання «старої» тромбоцитарної маси (більше 3–5 днів після її приготування).* В консервованій крові запас тромбоцитарних факторів швидко зменшується і тому її рекомендують вводити в день приготування.

## Принципи лікування

Розрізняють етіотропний і патогенетичний підхід до терапії тромбоцитопеній та тромбоцитопатій.

**Етіотропний принцип терапії** спрямований на припинення або ослаблення дії причинного фактора: спленектомія, захист від іонізуючої радіації і проникнення в організм речовин, що викликають тромбоцитопенії і тромбоцитопатії (етанолу, з'єднань золота та ін.).

**Патогенетична терапія** спрямована на ліквідацію або послаблення патогенетичних факторів (ланок) патології, яка вже розвилася: застосування проагрегантів, активація тромбоцитопоезу, видалення антитромбоцитарних Ат та ін.

## Коагулопатії

**Коагулопатії** – геморагічні синдроми і захворювання, що розвиваються в результаті первинних порушень механізмів коагуляційної ланки гемостазу.

Розрізняють спадкові та набуті форми (види) коагулопатій.

### Спадкові коагулопатії

Спадковий дефіцит факторів згортання крові описаний по кожному з них і не завжди проявляється клінічно, тому що в організмі людини є своєрідний «запас» коагулянтів. Так, для нормальної роботи механізмів згортання крові необхідно 5–10 % від норми проконвертину (ф. VII), 30–40 % від наявного в крові протромбіну, 25–50 % фібриногену та ін.

Серед спадкових коагулопатій важливе клінічне значення мають гемофілія (А, В, С) і, меншою мірою, хвороба Віллебранда.

### Гемофілія А

Гемофілія А (85 % всіх форм гемофілії) успадковується рецесивно, зчеплена з X-хромосомою (хворіють сини, передається матір'ю). Сини батьків-гемофіліків здорові, але дочки є носіями дефектної X-хромосоми. Патологія пов'язана з геном, що контролює синтез ф. VIII. Цей ген схильний до частоті мутації, що спричиняє появу «нових сімей» – спадковий характер виявляється у 60 % спостережень, а в 40 % з'являється знову в даному поколінні.

Поява геморагій відзначається при нестачі ф. VIII (антигемофільного фактора) більше 75 % від норми. Залежно від вираженості його дефіциту виділяють такі форми перебігу: **важку** (0–1 % вмісту від норми), **середню** (1–5 % від норми) і **легку** (5–25 % від норми).

Антигемофільний фактор транспортується фактором Віллебранда (ф-W), синтез якого може компенсаторно збільшуватися. Приблизно у 10–15 % хворих на гемофілію виявляються Ат до ф. VIII. Вони можуть виникати спонтанно, або бути результатом трансфузії крові та антигемофільного фактора.

### Гемофілія В

Гемофілія В (хвороба Крістмаса) також успадковується рецесивно (дефект ф. IX), зчеплена з X-хромосомою – 10 % від усіх видів гемофілій.

### Гемофілія С

Гемофілія С – аутосомно-домінантний шлях спадкування (дефект ф. XI), тобто може спостерігатися як у чоловіків, так і у жінок. Клініка захворювання сильно варіює, часто відсутня кореляція між рівнем ф. XI і важкістю клініки. У частини хворих геморагії можуть не виявлятися.

Всі спадкові коагулопатії характеризують порушення роботи **першої ланки згортання крові** (зовнішнього і внутрішнього шляху), тобто зменшення утворення ферментного комплексу – **протромбінази**.

### Клінічні та лабораторні критерії гемофілії

Геморагії спадкових порушень згортання крові характеризуються **гематомним типом**. Тяжкість кровотечі багато в чому залежить від ступеня дефіциту фактора згортання.

## Клінічні критерії гемофілії

Клінічні синдроми	Прояви
Геморагічний	1. Гематомний тип крововиливів, завжди відсутні петехії. 2. Глибокі підшкірні, міжм'язові і внутрішньом'язові гематоми. 3. Внутрішньотканинні гематоми зі стисненням м'язів, нервів і кровоносних судин. 4. Ретроперитонеальні крововиливи. 5. Масивні і тривалі кровотечі при порізах (через 30–40 хв від моменту травми). 6. Рідше спостерігаються ниркові кровотечі – гематурії, заочеревинні гематоми, крововиливи в органи черевної порожнини, шлунково-кишкові кровотечі, внутрішньочерепні крововиливи
Суглобовий	Крововиливи у великі суглоби кінцівок із формуванням гемартрозів, анкілозів зі стійкою деформацією суглобів
Анемічний *	Виникає внаслідок крововтрати з розвитком постгеморагічної анемії, яка має загальноанемічні клініко-лабораторні прояви

Примітка: \* – Виникає вторинно, не є обов'язковим проявом гемофілії.

**Початкові ознаки** цього захворювання виявляються у дитини вже у віці 1 року. Відзначаються кровотечі при прорізуванні молочних зубів, підшкірні крововиливи і кровотечі при травмах.

Хворі на **важку форму** гемофілії страждають від спонтанних крововиливів у підслизові оболонки, м'язову тканину, суглоби. Можуть бути крововиливи в мозок. Невелика травма, незначні хірургічні втручання супроводжуються профузними кровотечами.

У хворих на гемофілію з **середньою тяжкістю** перебігу геморагії пов'язані, в основному, з травмами або хірургічними втручаннями (рідко – спонтанно). Також спостерігаються внутрішньосуглобові і внутрішньом'язові крововиливи, але порівняно з важкою формою, значно рідше.

**Легка форма** гемофілії виявляється після значних травм або оперативних заходів. Спонтанні кровотечі відсутні.

**Середня і, особливо, легка форми гемофілії** можуть бути вперше виявлені при стоматологічних маніпуляціях.

Жінки (кондуктори гемофілії А) мають в крові близько 50 % ф. VIII від норми, тому клініка даної патології у них може відзначатися тільки при значних крововтратах після травми, під час оперативних втручань, пологів. Гемофілія С рівною мірою проявляється як у чоловіків, так і у жінок.

**Лабораторні тести**, що свідчать про зниження утворення протромбінази, а також конкретної участі в цьому зовнішнього або внутрішнього шляху, такі:

1) подовження АЧТЧ при нормальному ПЧ (ПТЧ) – порушення механізмів внутрішнього шляху;

2) подовження ПТЧ при нормальному АЧТЧ – порушення механізмів зовнішнього шляху.

При більш поглиблених дослідженнях порушень коагуляційних механізмів для виявлення концентрації окремих факторів згортання використовують **імуноферментні методи** (табл. 19).

Таблиця 19

## Лабораторні критерії якісної діагностики гемофілії

Показники периферичної крові	Загальні біохімічні критерії	Діагностика дефіциту плазмових факторів
Може спостерігатися: – гіпер- і норморегенаторна анемія (ретикулоцити 6–12 % і більше); – лейкоцитоз; – прискорення ШОЕ	Внутрішній механізм першої фази згортання крові: – гіпокоагуляція за АКТ; – збільшення загального часу згортання крові і плазми; – зниження протромбіну	1. Якісний і кількісний ступінь дефіциту факторів апаратним методом «гемокоагулограф». 2. Тести змішування: до плазмі досліджуваного додають зразки плазми хворих з уже встановленою формою гемофілії, тобто з майже нульовим вмістом фактора VIII, IX або XI. Форма гемофілії визначається за тією плазмою, що не виправляє у хворого час згортання

**Спадкові коагулопатії другої фази згортання крові** зустрічаються дуже рідко. Дефект **II фактора** згортання (протромбіну) проявляється множинними гематомами, крововиливами у СО, можуть бути значні кровотечі при травмах і під час хірургічних втручаннях. При гіпотромбінемії відбувається подовження АЧТЧ і ПЧ.

**Спадкові коагулопатії третьої фази згортання крові** пов'язані з кількісними і якісними дефектами **фібриногену (ф. I)**. Розрізняють афібриногенемії, гіпофібриногенемії і дисфібриногенемії. Всі вони пов'язані з різними варіантами мутації фібриногену.

Афібриногенемія зустрічається дуже рідко. Встановлено, що відсутність фібриногену властива гомозиготам, а гіпофібриногенемія – гетерозиготам.

Клінічний розвиток дефектів фібриногену супроводжується розвитком різної локалізації гематом, гемартрозів. Геморагії спонтанно не виникають, провокуються хірургічними втручаннями та травмами.

**Лабораторні критерії діагностики:** подовження часу АЧТЧ, ПТ, ТЧ залежно від участі фактору коагуляції в процесі згортання.

#### **Принципи лікування**

Необхідно пам'ятати: навіть незначні травми можуть стати причиною кровотечі і смерті від задухи при спадкових коагулопатіях. Особливо це стосується гемофілії. Тому вони вимагають негайного лікування. Воно ґрунтується на **замісній терапії дефектного фактора згортання** і застосуванні різних симптоматичних засобів. На жаль, замісна терапія нерідко провокує вироблення Ат до цього ж недостатнього фактора, що найбільш яскраво проявляється при введенні антигемофільного фактора донорської крові.

#### **Набуті коагулопатії**

**Коагулопатії внаслідок порушень антикоагулянтної системи** зустрічаються значно частіше, ніж спадкові. Причини їх розвитку найрізноманітніші – це недостатність біосинтезу факторів згортання, посилення їх розпаду, зв'язування і споживання. Причому, **причинний фактор** може викликати комплексний **характер порушень**, тобто зміни можуть спостерігатися відразу в декількох фазах згортання, задіяні антикоагуляційна і фібринолітична системи. Тому, з практичної точки зору, набуті коагуляції більш доцільно розглядати на тлі захворювань, патологічних процесів, що сприяють їх виникненню.

**Захворювання печінки.** Різна патологія печінки (гепатити будь-якої етіології, цирози та ін.) порушує утилізацію вітаміну К (вітамін К-залежні прокоагулянти, *див. нижче*). Порушується синтез і вітамін-К-залежних прокоагулянтів – I, V, XI, XII, ф. Фітцджеральда. Змінюється утворення фібриногену, що проявляється дисфібриногенеміями. Знижується інтенсивність обміну і синтезу аг-антиплазміну, звідси – зростання фібринолізу. Нерідко спостерігається тромбоцитопатія (антиагрегантна дія жовчних кислот при холемії і «обволікання» мембрани тромбоцитів аномальним фібриногеном). При частій супутній патології печінки – збільшенні селезінки – може розвинутися тромбоцитопенія.

**Лабораторні тести** можуть свідчити про порушення всіх фаз згортання крові, а також функцій тромбоцитів.

**Гіповітаміноз К.** Вітамін К є обов'язковим кофактором печінкового ферменту – карбоксилази. На кінцевому етапі синтезу **ф. II, VII, IX, X** піддаються  $\gamma$ -карбоксилюванню. Тому ці фактори називаються вітамін К-залежними прокоагулянтами.

Нестача вітаміну К може розвинутися при зменшенні його вмісту в їжі, порушенні всмоктування в кишечнику, недостатньому утворенні мікрофлорою кишечника. Застосування ряду лікарських препаратів (антибіотиків групи  $\beta$ -лактамів, непрямих антикоагулянтів – кумарин) за рахунок конкурентного витіснення вітаміну К і блокади його метаболізму також може сприяти його дефіциту. Отже, вітамін-К-залежна коагулопатія має складний генез, що зачіпає I і II фази згортання.

**Лабораторні тести** характеризуються подовженням АЧЧ, ПТЧ і часу згортання крові.

**Імунопатологічні процеси.** Інгібування факторів згортання може досягатися і виробленням до них аутоантитіл. Ініціація синтезу Ат може провокуватися введенням крові

донора, лікарськими речовинами (пеніцилін, сульфаніламиди та ін.). Найбільш часто виявляються Ат до ф. VIII, рідше – до ф. V, II, VII, XI, XII, XIII.

Нерідко Ат до факторів коагуляції виявляються у хворих на СЧВ, осіб похилого віку та породіль у пізньому післяпологовому періоді і тих, які багаторазово народжували. Часті трансфузії, що проводяться пацієнтам з хворобою Віллебранда, сприяють утворенню Ат до фактору Віллебранда.

**Захворювання і патологічні процеси, які характеризуються зміною білкового обміну.** Так при тиреотоксикозі інтенсивність катаболічних процесів переважає над анаболічними. Тому в крові даних хворих відзначається зниження концентрації факторів коагуляції – фібриногену, протромбіну, проконвертину.

**Масовані трансфузії крові.** Вливання великого об'єму консервованої крові (10 і більше стандартних доз за 1 добу) часто супроводжується проявами кровотеч. Механізм їх розвитку обумовлений нестійкістю ряду факторів коагуляції (V, VII, VIII) – короткий період напіврозпаду. У консервованій крові (особливо, «старій») змінюються і властивості тромбоцитів (див. вище).

**Клінічні прояви** набутих коагулопатій мають гематомний характер, інтенсивність геморагій залежить від ступеня дефіциту того чи іншого фактора гемостазу.

**Лабораторні критерії діагностики.** Спостерігається подовження часу коагуляційних тестів, але конкретика буде визначатися нестачею певних факторів гемостазу.

#### **Принципи лікування**

В першу чергу, лікування повинно бути спрямоване на ліквідацію основних причин, що викликали вторинну коагулопатію (вітамінотерапія вітамінами К, С, лікування захворювань печінки, ЩЗ та ін.). При значному дефіциті факторів гемостазу використовують замісну терапію – вливання донорської крові, а також симптоматичне лікування.

#### **Коагулопатії внаслідок надлишку антикоагулянтів і різкої стимуляції фібринолізу**

Порушення механізмів вторинного гемостазу можуть виникати при надлишку антикоагулянтів і різкої стимуляції фібринолізу, що також проявляється підвищеною кровоточивістю гематомного типу.

**Підвищена антикоагулянтна активність** спостерігається, наприклад, при лікуванні тромбоемболічних ускладнень (передозування гепарину) або операціях з тривалим екстраркорпоральним кровообігом. Зростання концентрації гепарину властиве колагенозам, анафілактичному шоку, лейкозам та ін. Антитромбін III збільшує свою активність у пацієнтів з холестазом, при хронічних крововтратах (менорагії у жінок) та ін.

**Підвищена стимуляція фібринолізу** буває первинною і вторинною.

**Первинний гіперфібриноліз** відзначається при значному надходженні в кров тканинних і судинних активаторів плазміногену і різкому зниженні швидкості утворення антиплазмінів. У клініці активність фібринолізу підвищується при тяжкій нирковій недостатності, при опіках і прогресуванні пухлинного процесу, стресі та ін.

**Вторинний гіперфібриноліз.** Розвивається у відповідь на підвищене утворення фібрину: спостерігається при ДВЗ-синдромі (див. нижче).

В основі порушень гемостазу при гіперфібринолізі лежить неможливість утворення коагуляційного тромбу через розчинення ниток фібрину. Утворені при цьому ПДФ мають негативний вплив не тільки на всі фази згортання крові, але і на механізми первинного гемостазу (знижують агрегацію тромбоцитів).

**Клінічні прояви.** Підвищення активності антикоагулянтів і фібринолізу характеризується кровотечами гематомного характеру різної інтенсивності і локалізації.

**Лабораторні критерії діагностики.** Подовження часу коагуляційних проб (для гіперфібринолізу характерне збільшення ПДФ).

**Принципи лікування.** При первинному гіперфібринолізі використовують антифібринолітичні речовини антипротеазного типу (контрикал, епсилон-амінокапронова кислота). Терапія вторинного гіперфібринолізу залежить від стадії ДВЗ-синдрому.

## Вазопатії

**Вазопатії** – це група захворювань, які супроводжується розвитком геморагічного синдрому через первинні порушення судинних механізмів гемостазу.

Виділяють спадкові та набуті форми вазопатій.

### **Спадкова патологія судинної стінки**

Все різноманіття даної патології об'єднує спільність порушення – неповноцінність і неправильний розвиток (аномалії) сполучнотканинних структур, у т.ч. субендотелію судин, опорної мезенхіми шкіри (колагену, еластин-асоційованих білків та ін.). Нерідко спостерігаються й інші аномалії розвитку: скелета, внутрішніх органів, імунітету.

Як приклад можна привести **спадкову геморагічну телеангіоектазію (хворобу Рандю–Ослера)**, в основі якої лежать наступні ознаки:

1) відсутність на деяких ділянках мікросудин м'язових волокон і еластичних мембран, присутній тільки ендотелій; такі судини розтягнуті і тонкі;

2) в інших місцях з'являються маленькі артеріовенозні аневризми, центр яких має кавернозну будову.

Все це сприяє формуванню телеангіоектазій і ангиом, судинні утворення яких надзвичайно тендітні і не скорочуються.

**Набута патологія судинної стінки** – стан, при якому спостерігається наступне:

1. **Дефіцит речовин (вітамінів С, Р).**

2. **Патологічні процеси (захворювання) метаболічного характеру** – синдром Іценка–Кушинга, ЦД, амілоїдоз та ін. У судинах порушується синтез і метаболізм колагену і пов'язаних із ним білків, що призводить до підвищення їх проникності для еритроцитів. Окрім того, дані судини не можуть ефективно спазмуватися.

3. **Імунопатологічні процеси з ураженням стінки судин**, при яких виникає імунопатологічний васкуліт, що проявляється підвищеною кровоточивістю за рахунок дії на стінки судин протеолітичних ферментів. Підвищення активності ферментів відзначається при різних типах алергічних реакцій за Джеллом і Кумбсом – II, III, IV типів.

При **геморагічному васкуліті (хворобі Шенлейна–Геноха)** переважає імунокомплексний процес, викликаний IgA, а сироватковий васкуліт обумовлений IgG і M.

СЧВ, ревматоїдний артрит характеризуються наявністю неорганоспецифічних аутоантитіл, причому вони можуть бути і до різних факторів коагуляції, тобто порушуються і механізми коагуляційного гемостазу.

4. **Інфекційні процеси.** Геморагічні прояви пов'язані з прямою дією збудника або його токсинів на стінку судин. Інфекційні васкуліти викликаються ендотеліотропними збудниками: кору, грипу, зворотного тифу та ін.

### **Клінічні прояви**

**Спадкові геморагічні телеангіоектазії, геморагічний ангиоматоз (хвороба Рандю–Ослера)** проявляються множинними пурпурного кольору телеангіоектазіями. Спочатку вони виявляються у вигляді макули (крапок), потім набувають характеру пурпурно-червоних горбків (0,1–0,5 см), що трохи випуклі, мають чіткі межі і при натисканні зникають. Найбільш часта локалізація відзначається на СО носа, порожнини рота, губах, язиці, шкірі обличчя. Генералізована форма хвороби Рандю–Ослера супроводжується і наявністю ангиом на слизових і серозних оболонках, у внутрішніх органах.

Через підвищену вразливість даних судинних утворень (див. вище) спостерігаються значні кровотечі: частіше носові, рідше – з СО. Нерідко розвивається постгеморагічна анемія.

**Геморагічний васкуліт (капіляротоксикоз, хвороба Шенлейна–Геноха).** Основні прояви характеризуються петехіями та екхімозами шкіри, СО ясен, щік, нерідко кровоточать. Вони можуть бути єдиними критеріями даної патології. Поряд з даними утвореннями можуть спостерігатися поверхневі ерозії, аж до виразок, покритих некротичним нальотом, з уповільненою епітелізацією. Шкірні прояви менш виражені, ніж зміни в порожнині рота.

Механізм розвитку клінічних проявів пов'язаний з утворенням імунних комплексів (*див. вище*), осадженням їх на ендотелії мікросудин з наступною активацією комплемент-залежного механізму. Не виключається формування аутоантитіл за механізмом антигенного перехрещення (Аг стрептокока, гаптени лікарського походження). Все це порушує роботу судинної ланки гемостазу (підвищується проникність стінки судин, сповільнюються механізми первинного гемостазу).

**Скорбут (цинга)** – це наслідок С-авітамінозу. Основною ознакою хвороби є ураження ясен (різні геморагічні прояви). Ураження порожнини рота починається з появи петехій у ділянці розташування міжзубних сосочків. Вони набухають, розпушуються, легко кровоточать, особливо при прийомі їжі, чищенні зубів. При травмуванні може спостерігатися розростання ясен, аж до закриття коронкової частини зубів. Геморагічні прояви відзначаються і на СО губ, щік, піднебіння, дна порожнини рота. Для тривалого перебігу характерне синюшно-червоне забарвлення СО порожнини рота з розвитком виразок. Приєднання інфекції (стафілокок, стрептокок) може супроводжуватися розвитком виразково-некротичного стоматиту (неприємний запах з рота).

Патогенетичною основою виявлених клінічних симптомів є зниження синтезу колагену (*див. вище*), що призводить до порушення гемостатичної функції мікросудин (розвитку різних геморагій). Структурні зміни, в свою чергу, сприяють порушенню функції мікроциркуляції порожнини рота, зміни трофіки тканин (виразкоутворення) і зниження активності місцевого імунітету.

#### **Лабораторні критерії діагностики**

При **первинних вазопатіях** з лабораторних тестів, що характеризують стан первинного гемостазу (тромбоцитарно-судинний механізм), позитивними будуть:

- 1) ендотеліальні проби;
- 2) час кровотечі (його збільшення).

Прояви геморагічного синдрому при **вторинних вазопатіях** можуть посилюватися і за рахунок пригнічення факторів коагуляції (вироблення до них Ат, наприклад, при системних аутоімунних васкулітах. У зв'язку з цим позитивними можуть бути різні коагуляційні проби (залежно від вироблення аутоантитіл до того чи іншого фактора згортання).

#### **Принципи лікування**

При спадкових вазопатіях терапія спрямована на боротьбу з кровотечею з дефектних судинних утворень. Важливе значення мають профілактичні заходи з метою попередження геморагій: профілактика травматизму, лікування запальних захворювань шкіри і СО (найбільш часта локалізація телеангіоектазій) та ін.

### **Гіперкоагуляція**

#### **Тромботичний синдром (тромбофілія)**

**Тромбофілія** – патологічний процес, який характеризується підвищеною схильністю до згортання крові і тромбоутворення.

До основних механізмів розвитку тромбофілії відносять:

- 1) тромбоцитоз і зростання функціональної активності тромбоцитів;
- 2) збільшення прокоагулянтної активності крові;
- 3) зменшення антикоагулянтної активності крові;
- 4) зниження активності фібринолізу;
- 5) зміна тромборезистентності і тромбогенної активності стінки судин.

#### **Спадкові форми тромбофілії**

**Домінантна мутація проакцелерину (ф-V)** складає 65 % усіх «сімейних» тромбофілій, у літературі описана як «лейденська мутація». Мутований ф. V стає нечутливим до інактивації комплексом «тромбомодулін-протеїн С». Внаслідок цього, здатність обмежувати фібриноутворення судинною стінкою знижується. Дане порушення відповідає дальнє за розвиток тромбофілітичного синдрому у дуже багатьох хворих. Найбільш частою локалізацією тромбу є вени нижніх кінцівок – флеботромбоз, з частим розвитком тромбоемболічних ускладнень.

**Генетичні дефекти антикоагулянтів – антитромбіну-III (АТ-III), протеїну С і протеїну S** (приблизно по 5 % кожен від усіх «сімейних тромбофілій»).

**Дефіцит АТ-III** успадковується за аутосомно-домінантним типом; може бути знижений його синтез, або при нормальній концентрації відзначаються дисфункціональні порушення даної речовини. У клініці дефект анти тромбіну-III проявляється значною гепаринорезистентністю, тобто менше утворюється комплексу «гепарин-АТ-III». Це потрібно враховувати при проведенні гепаринотерапії тромбозів.

**Генетичні дефекти білків С і S** успадковуються за аутосомно-домінантним шляхом. Гомозиготні форми призводять до блискавичного внутрішньосудинного згортання крові і загибелі при пологах або в ранньому дитинстві. Гетерозиготні форми дефіциту білків С і S проявляються венозним тромбозом і за клінікою схожі з такими при мутації проакцелерину.

**Гіпергомоцистеїнемія** (~ 20 % від усіх «сімейних» тромбофілій). Спадкова форма порушення обміну **гомоцистеїну**, призводить до збільшення цієї амінокислоти у крові і підвищення її виділення з сечею. Вона знижує антикоагулянтну функцію і тромборезистентність стінки судин. Гомоцистеїн стимулює активність ф. V, агрегацію тромбоцитів і звільнення ф. III.

Гіпергомоцистеїнемія є фактором ризику атеросклерозу, що забезпечує розвиток тромбу як у венозних, так і в артеріальних судинах.

**Спадкові дефекти фібринолізу.** До них відносять гіпоплазміногенемію, дисплазміногенемію, вроджений дефіцит тканинного активатора плазміногену та ін. Ці форми в клініці зустрічаються рідко і проявляються, в основному, тромбозом вен.

**Спадкові дефекти фібриногену.** Вище було відзначено, що вони проявляються в клініці підвищеною кровоточивістю. Однак є ряд спадкових дисфібриногенемій (аутосомно-домінантного типу), для яких характерний тільки тромбофільний синдром (геморагій немає).

#### **Набуті форми тромбофілії**

Як і набуті коагулопатії, набуті форми тромбофілії зустрічаються значно частіше, ніж спадкові. Активація тромбоутворення може спостерігатися при різних патологічних процесах, захворюваннях і навіть деяких фізіологічних станах (вагітність) і, як правило, включає декілька механізмів (комбінована ініціація).

**Атеросклероз** завжди супроводжується підвищеним тромбоутворенням, причини якого наступні.

1. *Посилення функціональної активності тромбоцитів.* Гіперліпідемія (частий супутник атеросклерозу) підвищує агрегаційну здатність кров'яних пластинок.

2. *Збільшення прокоагулянтної активності крові.* При явних клінічних симптомах атеросклерозу (ІХС, церебральний атеросклероз та ін.) концентрація в крові хворих фібриногену, протромбіну, ф. VIII, XII значно збільшена.

3. *Зменшення антикоагулянтної активності крові.* При тривало існуючому атеросклерозі зменшується вміст гепарину в крові. Це відбувається у зв'язку з виснаженням його ендогенних запасів через постійне використання гепарину в якості коферменту ліпопротеїнової ліпази (гіперліпідемія).

4. *Зниження активності фібринолізу.* При даній патології продукція тканинного активатора плазміну (ТАП) може бути і нормальною, але кількість інгібітора ТАП нерідко знижена, що призводить до гіпофібринолізу.

5. *Зміна тромборезистентності і тромбогенної активності стінок судин.* Це, мабуть, один з основних механізмів формування тромбів при атеросклерозі. Він нерідко ініціює й інші шляхи утворення кров'яних згустків. Пошкодження ендотелію і розвиток атеросклеротичних бляшок змінюють співвідношення між антитромбогенними і тромбогенними факторами судин в бік збільшення активності останніх. Відбувається вивільнення колагену, активується синтез ендотеліоцитами тромбоксану А<sub>2</sub>, ф. Віллебранда, інгібітора активації тканинного плазміногену та ін. У той же час знижується утворення простагліну, NO,



судинних антикоагулянтів та ін. Все це створює сприятливі умови для адгезії і агрегації тромбоцитів, активації факторів коагуляції з утворенням тромбів.

**Цукровий діабет.** Через свою атерогенність (причинний фактор атеросклерозу) і розвиток діабетичної мікроангіопатії він дуже часто супроводжується розвитком тромбозів.

Патогенетичні механізми тромбофілії при цьому мало чим відрізняються від вище описаних (атеросклеротичний генез). Певні нюанси на них накладають гіперглікемія і глікірування білків (прокоагулянтів, білків стінки судин). Підвищення функціональної активності тромбоцитів проявляється у вигляді схильності до агрегації і реакції звільнення, підвищується їх чутливість до агрегуючих речовин, посилюється синтез тромбоксану А<sub>2</sub> (гіперглікемія порушує обмін Са<sup>2+</sup> в тромбоцитах).

ЦД характеризується неферментативним глікозилюванням, утворюються глюкопротеїни зі зміненими порівняно з нормою властивостями, що призводить до посилення тромбоутворення.

#### **Причини:**

1. *Збільшення прокоагулянтної активності.* Гліковані коагулянти плазми більш стійкі до протеолізу.

2. *Збільшення тромбогенності стінки судин.* Продукти глікозилювання підвищують синтез ендотелієм тромбоксану А<sub>2</sub>, цитокінів (підсилюють згортання крові), прискорюють появу атеросклеротичних бляшок.

3. *Зниження тромборезистентності судин,* що пригнічує синтез простагліцину.

**Запальні процеси, бактеріємії, сепсис.** Механізми активації тромбоутворення при цих патологічних процесах:

1. *Підвищення функціональної активності тромбоцитів.* Грампозитивна і грамнегативна мікрофлора активує реакцію вивільнення тромбоцитів, їх адгезію.

2. *Збільшення прокоагулянтної активності крові.* При запальних процесах будь-якого походження значно збільшується продукція цитокінів – ІЛ 1, 6, 8, ФНО та ін. Вони можуть ізольовано активувати ф. Хагемана, підвищувати вивільнення тромбопластину (ф. Ш) з нейтрофілів і моноцитів.

3. *Зміна тромборезистентності й тромбогенної активності стінки судин.* Як і при атеросклерозі, це одна з провідних ланок у патогенезі тромбоутворення. Також відзначається «оголення» колагену – пригнічення активності антитромбогенних факторів стінки судин і підвищення рівня тромбогенних факторів (детальніше див. вище). Тут тільки треба підкреслити наступне: ендотеліоцити є не тільки ефекторами перерахованих цитокінів, а й їх продуцентами. Активний синтез цитокінів є неспецифічною відповіддю даних клітин на пошкодження. Участь їх у згортанні крові вже відзначено, тому цілком обгрунтовано можна віднести цю групу БАР до тромбогенних факторів, які мають велике значення в порушенні механізмів гемостазу, причому, не тільки при цих патологічних процесах (див. нижче).

**Злоякісні новоутворення.** При різних пухлинних захворюваннях нерідко виявляється рецидивуючий тромбофлебіт (змінює свою локалізацію) – **синдром Труссо**. Механізм його розвитку пов'язаний із системним підвищенням активності тромбогенності і зниженням тромборезистентності стінок судин онкохворих під впливом вже названих цитокінів. Підвищення синтезу даних речовин при неоплазії розглядається як неспецифічна захисна реакція організму на бластну трансформацію клітини, але, як будь-яка захисна реакція, вона має і негативний прояв (схильність до тромбоутворення). Крім того, при масованому розпаді пухлинної тканини відзначається утворення великої кількості тромбопластину (ф. Ш), деякі злоякісні пухлини продукують тромбогенний муцин, судинний і тканинний інактиватори плазміну та ін.

**Нефротичний синдром.** Розвиток тромбофілії пов'язаний в основному зі зменшенням антикоагулянтної активності крові – втратою антитромбіну Ш з сечею, а у деяких випадках – і з наявністю імунопатологічного васкуліту (комплекс Аг+Ат збільшує тромбогенну активність ендотеліоцитів).

**Аутоімунний тромбофілітичний синдром.** В останні роки активно розробляється роль аутоантитіл до фосфоліпопротеїнів у механізмах тромбоутворення. Ig класів G, M і A проти фосфоліпопротеїнів неорганоспецифічні, їх виникнення пов'язане з аутоалергією на ДНК-клітини. Найбільш типове їх вироблення при СЧВ, ревматоїдному артриті. Нерідко вони виявляються і при патології з порушенням клітинних мембран (злоякісні новоутворення, деякі форми нефротичного синдрому, хронічного гепатиту, ВІЛ-інфекція та ін.). Стимулювати розвиток даного синдрому можуть окремі лікарські засоби – новокаїнамід, хінідин та ін. Клінічно аутоалергія до фосфоліпопротеїнів може бути самостійним первинним захворюванням – **«антифосфоліпідний синдром»**.

Патогенез тромбоутворення за участю даних аутоантитіл полягає в наступному:

- 1) аутоантитіла виконують функцію умовного «кров'яного тромбопластину»;
- 2) комплекс аутоантитіло–фосфоліпопротеїн зв'язується з ендотелієм і тромбоцитами, активуючи їх тромбогенні функції;
- 3) даний комплекс у крові пов'язує прокоагулянти (тромбін), запобігає їх руйнуванню.

**Вагітність і післяпологовий період.** У майбутніх матерів до кінця другого – початку третього триместру вагітності збільшується прокоагулянтна здатність крові – різко збільшується вміст ф. I, II, VII, VIII, IX, XI, XII. До кінця фізіологічної вагітності їх концентрація досягає 150–300 %. У ці ж періоди часу спостерігається зниження активності антикоагулянтної системи, наприклад, концентрація антитромбіну III зменшується на 25 %. Ці зміни відбуваються через потрапляння в кровотік матері прокоагулянтів з плаценти, гіподинамію вагітних, прокоагулянтну дію гормонів плаценти і матері (*див. нижче*).

**Стрес.** Стресові стани будь-якої етіології (психоемоційні, родові, фізичні та ін.) нерідко супроводжуються збільшенням прокоагулянтної активності. Порушення САС супроводжується значним викидом гормонів – КА, глюкопротеїдів та ін. Перші активують агрегаційну здатність тромбоцитів і підсилюють синтез фібриногену, другі – продукцію протромбіну, проакцелірину.

**Естрогени. Гіперестрогенізм, застосування ліків, що містять естрогени** (в т. ч. протизаплідні засоби) необхідно розглядати як фактор ризику тромбофілії. Показано, що ці гормони можуть збільшувати виробництво прокоагулянтів і знижувати синтез антикоагулянтів (антигепарину III).

**Тромбоцитоз.** Тільки різке збільшення кількості кров'яних пластинок – більше  $600-700 \times 10^9/\text{л}$  може супроводжуватися схильністю до тромбоутворення і вимагати профілактичного прийому оральних антикоагулянтів. Тромбоцитоз супроводжують великі крововтрати, післяпологові стани, стани після спленектомії та ін.

**Клінічні прояви тромбофілії.** Характер і тяжкість проявів тромбофілії визначається видом і калібром судини, ураженої тромбом, її органною і тканинною локалізацією, наявністю колатералей та ін. Найнебезпечніший розвиток тромбів у судинах ГМ, серця, печінки, нирок.

**Лабораторні критерії діагностики.** Проведення тестів для виявлення гіперкоагуляції (*див. вище*). При підозрі на спадкові тромбофілії кількісне визначення дефектних факторів.

**Принципи терапії.** Замісна терапія, антитромботичні і симптоматичні засоби.

### **Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром)**

**ДВЗ-синдром** – це порушення механізмів гемостазу при різних патологічних процесах і хворобах, що супроводжуються надмірною активацією згортання крові (зовнішнього і внутрішнього шляхів) зі споживанням тромбоцитів, факторів згортання, патологічним фібринолізом із виходом у фібрози і крововиливи.

ДВЗ-синдром відноситься до набутих, частіше – генералізованих форм патології гемостазу, характеризується протилежними клінічними проявами (з одного боку, **тромбофілічними**, а з іншого, **геморагічними**) і фазністю перебігу.

ДВЗ-синдром супроводжується порушенням функції мікроциркуляції різних органів і систем і розвитком поліорганної недостатності (нирок, легенів, ЦНС, ССС та ін.). Смертність при даному патологічному процесі досягає 40–60 % і вище.

За перебігом виділяють **гострий і хронічний ДВЗ-синдром**, за ступенем поширеності – **генералізований і регіонарний**.

#### **Фази розвитку ДВЗ-синдрому**

**I – фаза гіперкоагуляції.** Це прямий наслідок надмірної активності зовнішнього і/або внутрішнього шляхів згортання. Дещо підвищується концентрація ф. V, VIII, IX, II, збільшується споживання протромбіну, фібриногену, наростає кількість тромбіну; кількість тромбоцитів в нормі, але зростає їх адгезивна здатність.

Надмірна активність згортання крові призводить до утворення великої кількості фібрину – мономера (відносний дефіцит ф. XIII). Утворені при цьому тромби пухкі, можуть відриватися і циркулювати в крові у вигляді емболів. Тромби і тромбоемболія порушують кровотік у мікросудинах, аж до розвитку ішемії в різних органах і тканинах.

**II – фаза коагулопатії споживання.** Інтенсивне використання коагуляційних білків (особливо ф. I, II, V, VIII, X, XII) у першій фазі призводить до виснаження їх запасів і синтезу. Відзначається також і тромбоцитопенія – з великої кількості кров'яних пластинок формуються тромби і згустки крові. Сформовані коагулопатія і тромбоцитопенія клінічно проявляються кровотечею в зонах пошкодження (операційна рана, порожнина матки тощо). Можуть відзначатися петехії, екхімози.

**III – фаза патологічного фібринолізу.** Характеризується значним посиленням фібринолізу і фібриногенолізу, що сприяє збільшенню концентрації продуктів деградації фібрину і фібриногену (в десятки і навіть сотні разів). Відзначається різка тромбоцитопенія, подальше зниження в крові практично всіх факторів коагуляції і антикоагулянтів.

Клінічно стадія проявляється прогресуючими кровотечами із зон ушкодження (навіть після ін'єкційних) і в раніше інтактних тканинах (геморагії СО, дихальних шляхів, ШКТ та ін.). Відзначаються і тромбоемболії.

**Клінічні прояви** стадій нерідко накладаються один на одного. Відзначено, що при **стрімкому** розвитку ДВЗ-синдрому превалюють геморагічні, а при більш **повільному (підгострому)** розвиваються тромботичні симптоми.

При порівняно легкому перебігу і посиленій терапії настає **IV фаза (одужання)**, якій властиве повернення до фізіологічних норм факторів зв'язування і залишкові прояви порушення кровотоку в судинах (залишковий тромбоз). Останні можуть виражатися поліорганною недостатністю – гострою нирковою недостатністю, респіраторним дистрес-синдромом, гострою наднирковою недостатністю.

#### **Лабораторні критерії діагностики**

ДВЗ-синдром визначається за результатами тестів, які свідчать про тромбоцитопенію, наявність факторів коагуляції і розвиток вторинного гіперфібринолізу.

#### **Принципи лікування**

Лікування основного захворювання. Терапія вторинного гіперфібринолізу в I і на початку II стадій проводиться гепарином (він має антикоагулянтні і фібринолітичні властивості). Тобто, здійснюється вплив на головну ланку патогенезу початку розвитку синдрому – гіперкоагуляцію. Надалі використовуються й інгібітори протеаз (антитромбін III, білок C).

#### **ЗМІНИ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ**

Кров є **колоїдно-полімерним розчином**, розчинником в якому є **вода**, розчинними речовинами – **солі і низькомолекулярні органічні сполуки**, колоїдним компонентом – **білки та їхні комплекси**.

Тому кров має властивості, характерні для цього виду розчинів:

- 1) щільність (питома вага) і в'язкість;
- 2) осмотичний і онкотичний тиск;
- 3) буферні властивості для підтримки рН крові.

#### **Питома вага (відносна щільність) крові**

Щільність крові коливається у вузьких межах, залежить в основному від вмісту в ній формених елементів, білків та ліпідів і знаходиться в межах:

- 1) для цільної крові – 1,050–1,060 г/мл;

- 2) для еритроцитів – 1,090 г/мл;
- 3) для плазми – 1,025–1,034 г/мл.

**Підвищення** питомої ваги крові спостерігається при згущенні крові (зневоднення), еритремії, збільшеному вмісті білків. **Зниження** особливо помітно при її розрідженні (гіпергідратація) і різних анеміях, в тому числі гемолітичних.

### **В'язкість крові**

В'язкість крові обумовлена наявністю білків і особливо еритроцитів, які при русі долають сили зовнішнього і внутрішнього тертя, що позначається поняттям «в'язкість». В'язкість чинить опір кровотоку.

Якщо прийняти в'язкість води при 37°C за 1, то середня в'язкість крові у дорослої людини близько 5 (3,5–5,4). В'язкість плазми – 2,2 (1,9–2,6), в'язкість сироватки – 1,4–1,9.

У патологічних умовах в'язкість крові коливається від 2 до 20. **Збільшення** в'язкості крові спостерігається при згущенні крові (поліцитемія, лейкоз), накопиченні в ній CO<sub>2</sub>, гіперфункції ЩЗ, гіперпротеїнемії і наростанні вмісту глобулінів і фібриногену (запалення, деякі інфекції). Її **зниженню** сприяють гідремія, анемія, зниження згортання крові, зниження функції ЩЗ, гіпопротеїнемія. Вплив м'язової роботи і різних видів харчування на в'язкість крові пояснюється зміною співвідношення білків сироватки. На в'язкість сироватки впливають фактори, що порушують колоїдний стан білків: кислоти, луки, бромісти і хлористи солі підвищують її, а нейтральні, йодисти, натрієві і калієві солі знижують.

З підвищенням в'язкості крові зростає периферичний опір судин, утруднюється кровообіг і робота серця. З падінням в'язкості кровотік прискорюється.

### **Осмотичний тиск**

Клітини крові, а також клітини органів і тканин мають напівпроникні мембрани, які здатні пропускати воду і не пропускати різні розчинені в ній сполуки. Таких сполук у плазмі крові багато. Це, перш за все, солі, що знаходяться в дисоційованому стані. Концентрація солей у крові у ссавців становить близько 0,9 %. Від їх вмісту головним чином і залежить осмотичний тиск крові. *Осмотичний тиск* – сила руху розчинника через напівпроникну мембрану з менш концентрованого розчину до більш концентрованого.

У венозній крові осмотичний тиск трохи вищий, ніж в артеріальній. Осмотичний тиск відіграє значну роль у підтримці концентрації різних речовин, розчинених у рідині організму, на фізіологічно необхідному рівні. Отже, осмотичний тиск визначає співвідношення води між тканинами і клітинами. Навіть незначні зміни складу плазми крові можуть виявитися згубними для багатьох клітин організму і перш за все для самої крові.

### **Причини підвищення осмотичного тиску (гіперосмія):**

- 1) зневоднення (водне голодування, проноси, поліурія та ін.);
- 2) споживання великої кількості харчової солі;
- 3) затримка натрію в організмі;
- 4) підвищення вмісту CO<sub>2</sub> в крові (порушення дихання, кровообігу, обміну речовин).

### **Наслідки гіперосмії:**

- 1) дегідратація клітин;
- 2) розпад тканинних білків.

**Зниження осмотичного тиску (гіпоосмія)** може бути пов'язане з розрідженням крові внаслідок надлишкового споживання води або недостатнього її виведення, втратою натрію організмом. Воно супроводжується надмірним надходженням води всередину клітин – виникає водне отруєння. При вираженій гіпоосмії відзначається гемоліз еритроцитів.

Інформацію щодо порушень осмотичного тиску див. також у розділі «Порушення водно-сольового обміну».

### **Онкотичний тиск**

Крім солей в плазмі крові міститься багато білків (7–8 %). Білки також створюють осмотичний тиск, який прийнято називати *онкотичним*. Це тиск набагато менший, ніж осмотичний, що створюється солями, і становить в середньому 30 мм рт. ст., тобто 1/200 осмотичного тиску плазми. Різниця в величині тисків пояснюється тим, що хоча білки

і мають величезну молекулярну масу, але вони менш рухливі, ніж іони. Головною ж умовою створення осмотичного тиску є не маса, а число іонів і їх рухливість. Цим умовам більшою мірою відповідають розчинені в плазмі солі.

Онкотичний тиск є чинником, що сприяє **переходу води з тканин в кров'яне русло**, тому він відіграє важливу роль у патогенезі набряків.

### **Реакція крові. Буферні функції**

*Див. розділ «Порушення КОС».*

### **Плазма крові**

Плазма – рідка частина крові, що залишається після видалення формених елементів і складається з розчинених у воді солей, білків, вуглеводів, БАР, а також  $\text{CO}_2$  і  $\text{O}_2$ . В плазмі міститься близько 90 % води, 7–8 % білка, 1,1 % інших органічних речовин і 0,9 % неорганічних компонентів. Осмотичний тиск плазми і сироватки крові становить 7,6 атм, рН плазми артеріальної крові в середньому 7,39.

Плазма циркулюючої крові забезпечує сталість обсягу внутрішньосудинної рідини і КОС. Вона також переносить БАР і продукти метаболізму. Через велику поверхню стінок капілярів плазма обмінюється речовинами з міжклітинною рідиною. Обмін іонами, водою, невеликими молекулами відбувається швидко, тому склад інтерстиціальної рідини коливається незначно і суттєво не відрізняється від складу плазми. Відмінності стосуються лише білків, великі молекули яких не можуть проходити через стінку капілярів.

**Порушення білкового складу крові** виражаються у вигляді гіпо-, гіпер- та диспротеїнемій. **Гіпопротеїнемія** – це зменшення загальної кількості білків у крові. Виникає головним чином за рахунок зниження альбумінів. Буває набутотою і спадковою.

### **Причини гіпопротеїнемії:**

- 1) голодування;
- 2) патологія ШКТ (порушення травлення і всмоктування білків);
- 3) патологія печінки;
- 4) крововтрата, плазмовтрата);
- 5) ексудація, трансудація;
- 6) патологія нирок, що супроводжується протеїнурією.

Одним із проявів гіпопротеїнемії може бути гідремія (розрідження крові) і зниження колоїдно-осмотичного тиску плазми, яке підтримується переважно альбумінами.

**Гіперпротеїнемія** – збільшення загальної кількості білків у крові. Частіше буває **відносною**, що виникає внаслідок згущення крові. **Абсолютна** гіперпротеїнемія зазвичай пов'язана з гіперглобулінемією, як правило, за рахунок  $\gamma$ -глобулінів (інфекційні захворювання, посилений синтез як компенсаторна реакція при зниженому вмісті альбумінів – при хронічних захворюваннях печінки, алергія).

Важливе значення має визначення коефіцієнту **відношення альбумінів до глобулінів (А/Г-коефіцієнт)**. У нормі він дорівнює 1,5–2,3. А/Г-коефіцієнт підвищується при гострих і хронічних інфекціях, а зменшується при ураженнях печінки, порушеннях функції ЦНС і серцево-судинної системи, кахексії.

**Диспротеїнемія** – зміна співвідношення між окремими видами білків. Можуть бути набутими і спадковими. Діляться на дисглобулінемії, дисгаммаглобулінемії і дисімуноглобулінемії. Можна виділити також і дисфібриногенемії.

**Причини дисглобулінемії:** гостре запалення, дифузні захворювання СТ, аутоімунні процеси, порушення функцій печінки.

**Причини дисгаммаглобулінемії:** мієломна хвороба, макроглобулінемія Вальденстрема, дифузні захворювання СТ (поява кріоглобулінів).

**Збільшення кількості фібриногену:** хронічне і гостре запалення, нефроз, деякі пухлини, неспецифічний адаптаційний синдром.

Порушення утворення  $\gamma$ -глобулінів призводить до зниження імунітету; дефіцит гаптоглобіну (фракція  $\alpha_3$ -глобулінів) призводить до порушення зв'язування і транспорту

Hb, що утворюється при фізіологічному гемолізі еритроцитів; зниження синтезу антигемофільного глобуліну супроводжується кровотечею; дефіцит трансферину (фракція  $\beta_1$ -глобулінів) призводить до порушень обміну заліза.

**Парапротеїнемія** – поява в крові **якісно змінених  $\gamma$ -глобулінів** (патологічних Ig), що є продуктами поодиноких клонів антитілопродукуючих клітин (плазматичних) і тих, що служать специфічними маркерами парапротеїнемічних гемобластозів (моноклональних гіпергаммаглобулінемії). Парапротеїнемії викликаються тими ж причинами, що і дисгаммаглобулінемії.

Різновидом парапротеїнів є **кріоглобулін** – холододивний преципітуючий протеїн, що виявляється при **зляккісних і аутоімунних захворюваннях**. При охолодженні хворих з цією патологією він може випадати в осад, сприяючи утворенню тромбів і некрозу тканин.

При деяких захворюваннях (стрептококова інфекція, інфаркт міокарда, гостра фаза ревматизму) в крові виявляється **C-реактивний білок** (дає реакцію з C-полісахаридом пневмококів).

При запаленні збільшується концентрація захисного білка **пропердину**, що має в поєднанні з комплементом бактеріцидні властивості.

### Швидкість осідання еритроцитів

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ, Erythrocyte sedimentation rate, ESR) – показник швидкості розділення крові в пробірці з доданим антикоагулянтом на 2 шари: верхній (прозора плазма) і нижній (осілі еритроцити).

ШОЕ оцінюється по висоті шару плазми (в мм), що утворився за 1 годину. Питома вага еритроцитів вища, ніж питома вага плазми, тому в пробірці при наявності антикоагулянту під дією сили тяжіння еритроцити осідають на дно (*табл. 20*).

Таблиця 20

### Референсні значення ШОЕ

Вік	Стать	ШОЕ, мм/год
Діти до 10 років		0–10
11–50 років	жінки	0–20
	чоловіки	0–15
Старше 50 років	жінки	0–30
	чоловіки	0–20

### Чинники, від яких залежить ШОЕ

1. Зміна співвідношення різних фракцій білків крові. Збільшення вмісту великодисперсних білків (глобуліни, фібриноген) при запальних процесах і деяких інфекційних захворюваннях веде до прискорення ШОЕ, оскільки ці білки, адсорбуючись на негативно заряджених еритроцитах, зменшують їх поверхневий заряд, що сприяє їх аглютинації і швидшому осіданні.

2. Кількість еритроцитів. Збільшення їх вмісту (поліцитемія, шок) уповільнює ШОЕ, а зниження (анемія) прискорює.

3. Вміст холестерину і лецитину в крові. Холестерин, адсорбуючись на еритроцитах, пришвидшує, а лецитин, навпаки, уповільнює ШОЕ.

4. Зміна відносної щільності еритроцитів. При гіперкапнії (асфіксія, СН) ШОЕ сповільнюється внаслідок збільшення діаметра еритроцитів і зменшення їх відносної щільності.

5. В'язкість крові. Гідремія призводить до прискорення ШОЕ, а збільшення в'язкості (зневоднення) – до уповільнення.

ШОЕ в основному визначається ступенем їх агрегації, тобто їх здатністю злипатися разом. Агрегація еритроцитів залежить від їх електричних властивостей і білкового складу плазми крові. У нормі еритроцити несуть негативний заряд (дзета-потенціал) і відштовхуються один від одного. Ступінь агрегації підвищується при збільшенні концентрації в плазмі так званих білків гострої фази – маркерів запального процесу, в першу чергу фібриногену, C-реактивного білка, церулоплазміну, Ig та ін. Навпаки, ШОЕ зни-

жується при збільшенні концентрації альбумінів. На дзета-потенціал еритроцитів впливають й інші фактори: рН плазми (ацидоз знижує ШОЕ, алкалоз підвищує), іонний заряд плазми, ліпіди, в'язкість крові, наявність антиеритроцитарних Ат. Число, форма і розмір еритроцитів також впливають на ШОЕ.

При гострих запальних та інфекційних процесах зміна ШОЕ відзначається через 24 год після підвищення температури і збільшення числа лейкоцитів.

Показник ШОЕ змінюється залежно від безлічі фізіологічних і патологічних чинників. Значення ШОЕ у жінок трохи вище, ніж у чоловіків. Зміни білкового складу крові при вагітності ведуть до підвищення ШОЕ в цей період. Протягом дня можливе коливання значень, максимальний рівень відзначається в денний час.

Міжнародним методом визначення ШОЕ є метод Вестергрена. Результати, отримані цим методом, у галузі нормальних значень збігаються з результатами, отриманими при визначенні ШОЕ методом Панченкова, але метод Вестергрена більш чутливий до підвищення ШОЕ і результати в зоні підвищених значень, отримані за цим методом, вище результатів, отриманих за методом Панченкова.

**Підвищення ШОЕ** спостерігається:

- 1) при запальних захворюваннях різної етіології;
- 2) при гострих і хронічних інфекціях (пневмонія, остеомієліт, туберкульоз, сифіліс);
- 3) за наявності парaprотейнемій (множинна мієлома, хвороба Вальденстрема);
- 4) при пухлинних захворюваннях (карцинома, саркома, ГЛ, лімфогранулематоз, лімфома);
- 5) при аутоімунних захворюваннях (колагенози).
- 6) при захворюваннях нирок (хронічний нефрит, нефротичний синдром);
- 7) при інфаркті міокарда;
- 8) при гіпопротейнеміях;
- 9) при анеміях, після крововтрати;
- 10) за наявності інтоксикацій;
- 11) при травмах, переломах кісток;
- 12) після шоку, операційних втручань;
- 13) при гіперфібриногенемії;
- 14) у жінок під час вагітності, менструації, в післяпологовому періоді;
- 15) у похилому віці;
- 16) прийом лікарських препаратів (естрогенів, глюкокортикоїдів);
- 17) інтенсивне фізичне навантаження.

**Зниженню ШОЕ** спостерігається:

- 1) при еритремії і реактивних еритроцитозах;
- 2) за наявності виражених явищ недостатності кровообігу;
- 3) при епілепсії;
- 4) при голодуванні, зниженні м'язової маси;
- 5) у разі прийому кортикостероїдів, саліцилатів, кальцію і препаратів ртуті;
- 6) при вагітності (особливо у 1-му і 2-му триместрах);
- 7) при вегетаріанській дієті;
- 8) при міодистрофії.

**Осмотична резистентність еритроцитів**

Осмотичною резистентністю еритроцитів називають їх стійкість у гіпотонічних розчинах NaCl. Розрізняють **мінімальну** і **максимальну** осмотичну резистентність еритроцитів.

**Мінімальну резистентність** визначається за такою концентрацією гіпотонічного розчину NaCl, при якій гемолізуються **найменш стійкі** еритроцити (в нормі 0,44–0,48 % розчин, у новонароджених – 0,48–0,52 % розчин).

**Максимальна резистентність** відповідає розчину хлориду натрію, в якому **повністю** гемолізуються всі еритроцити (в нормі 0,32–0,36 % розчин).

Осмотична резистентність еритроцитів залежить від ступеня їх зрілості, форми і від складу плазми. Форма еритроцита характеризується співвідношенням між його товщиною і діаметром. Це співвідношення називається *індексом сферичності* (в нормі 0,27–0,28).

1. *Зменшення осмотичної резистентності* (підвищення показників мінімальної та максимальної резистентності) спостерігається при:

– спадковій мікросфероцитарній анемії Мінковського–Шоффара, для якої характерні кулясті еритроцити (сфероцити), індекс сферичності яких перевищує норму (сфероїдну форму мають також еритроцити, що старіють);

– гемолітичній жовтяниці;

– токсикозах;

– бронхопневмоніях;

– лейкозах;

– цирозі печінки та ін.

2. *Збільшення осмотичної резистентності* має місце при:

– механічній жовтяниці;

– деяких випадках поліцитемії;

– після масивних крововтрат і при ЗДА.

Дата	Бал	Підпис викладача

## **ПАТОФІЗІОЛОГІЯ СИСТЕМИ КРОВООБИГУ. НЕДОСТАТНІСТЬ КРОВООБИГУ. ПАТОФІЗІОЛОГІЯ СЕРЦЯ. НЕДОСТАТНІСТЬ СЕРЦЯ**

**Актуальність теми.** Серцева недостатність – одна з частих причин втрати працездатності, інвалідизації і смерті пацієнтів, що страждають на захворювання серцево-судинної системи (ССС). Вивчення етіології і патогенезу цієї грізної форми патології необхідне для практичної діяльності лікаря, оскільки серцева недостатність виникає внаслідок різних причин і механізмів. У зв'язку з цим знання причин і механізмів цієї патології сприятиме розвитку клінічного мислення, вибору раціональних підходів до лікування кожного конкретного хворого. Вивчення серцевої недостатності в експерименті на тваринах дозволяє розкрити механізми її розвитку.

**Загальна мета** – уміти характеризувати серцеву недостатність, пояснювати головні причини і механізми її розвитку.

**Для цього необхідно вміти (конкретні цілі):**

1. Розкрити суть поняття «Серцева недостатність». Класифікувати причини.

2. Виділяти основні прояви серцевої недостатності, пояснювати механізми їх виникнення і розвитку.

**Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навички**

**Вміти:**

Пояснити механізм серцевих скорочень.

Пояснити роль кардіальних і екстракардіальних механізмів у регуляції роботи серця.

Інтерпретувати основні показники роботи серця.

Пояснити вплив зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) і величини ударного об'єму (УО) на ефективність роботи серця.

### **ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Типові форми патології серцево-судинної системи. Недостатність кровообігу: визначення поняття, форми.

2. Серцева недостатність (СН). Визначення поняття. Причини. Класифікація.

3. Механізми екстреної компенсації і довгострокові механізми компенсації зниженої скорочувальної функції серця. Основні механізми декомпенсації гіпертрофованого серця.

4. Основні механізми зниження скорочувальної функції міокарда при СН.

5. Основні порушення функції серця і центральної гемодинаміки при СН.



6. Перевантажувальна і міокардіальна форми СН. Види. Причини. Ознаки. Компенсаторні механізми, що забезпечують достатній рівень хвилинного об'єму крові (ХОК).
7. Право- і лівошлуночкова СН. Причини. Прояви та їх патогенез.
8. Гостра і хронічна СН. Види. Причини. Прояви та їх патогенез.

## ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

**Порушення функції серця, судинного тонуусу або зміни в системі крові можуть призвести до недостатності кровообігу.** Серцево-судинні захворювання посідають перше місце серед причин інвалідизації й смерті людини.

Патологічні процеси серцево-судинної системи (ССС) поєднують у дві групи типових форм патології (рис. 11).

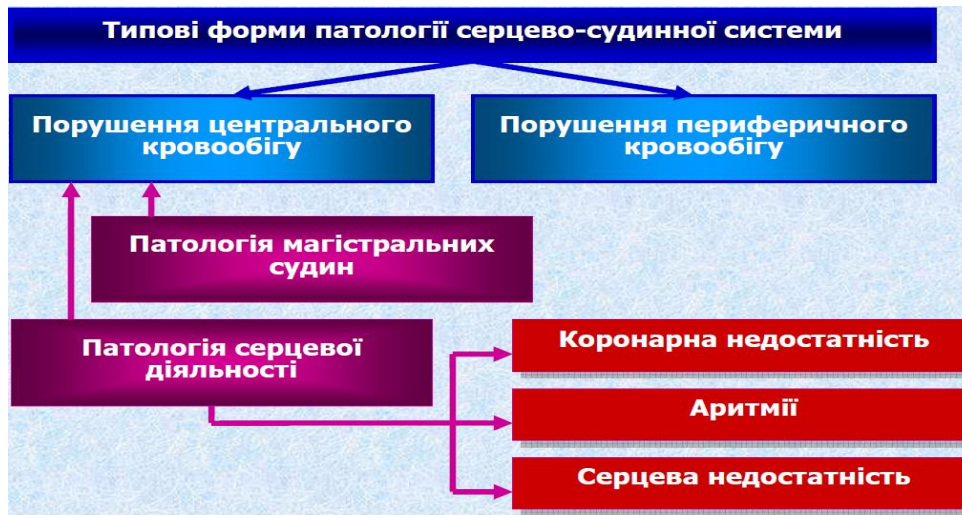


Рис. 11. Типові форми патології серцево-судинної системи

### НЕДОСТАТНІСТЬ КРОВООБІГУ

**Недостатність кровообігу (НК)** – типова форма патології, при якій система кровообігу не забезпечує потреби органів і тканин в адекватному (їх функції і рівню пластичних процесів у них) кровопостачанні. Це призводить до порушення їх забезпечення киснем, поживними речовинами і видалення кінцевих продуктів обміну.

#### Форми НК за механізмом розвитку й клінічними проявами:

1. СН, обумовлена ослабленням роботи серця як насоса.
2. Судинна недостатність кровообігу, пов'язана з порушенням тонуусу судин і фізико-механічних властивостей їхніх стінок.
3. Змішана (серцево-судинна) недостатність кровообігу.

#### Форми НК за характером й швидкістю розвитку:

Гостра недостатність кровообігу:

- 1) судинна (шок, колапс, непритомність);
- 2) серцева, обумовлена гострим ослабленням скорочувальної функції міокарда.

Хронічна недостатність кровообігу (атеросклероз, коронарна недостатність, гіпертонічна хвороба, вади серця).

#### Ступені хронічної недостатності кровообігу:

- 1) I (компенсована, прихована, латентна) – не виявляється у спокої, однак після навантаження характерна поява задишки, тахікардії, стомлюваності;
- 2) IIА – задишка, тахікардія, стомлюваність з'являються у стані спокою;
- 3) IIВ – розвиваються застійні явища в обох колах кровообігу;
- 4) III (декомпенсований або явний, термінальний) – розвиток значних змін функції та структури органів і тканин.

II і III ступені мають переважно серцеве походження й розвиваються у відповідних стадіях СН.

## **СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ**

**Серцева недостатність (СН)** – це клінічний синдром, розвиток якого обумовлений недостатньою «насосною» функцією міокарда, внаслідок чого серце не може при даному опорі перекачати в артерії всю кров, що надійшла по венах.

Серцева недостатність проявляється меншою (порівняно з необхідною) величиною серцевого викиду, а також циркуляторною гіпоксією.

**Сутність СН** полягає в тому, що серце (при даному загальному периферичному судинному опорі – ЗПСО) не може перемістити в артеріальне русло всю кров, що притікає до нього по венах.

### ***Причини серцевої недостатності***

До розвитку СН призводять дві основні групи причин:

- 1) які мають безпосередню шкідливу дію на серце;
- 2) які зумовлюють функціональне перевантаження серця.

**Ушкодження серця.** Фактори, що безпосередньо ушкоджують серце, можуть мати фізичну, хімічну й біологічну природу.

#### **1. Фізичні фактори**

1. Здавлювання серця (ексудатом, кров'ю, емфізематозними легеньми, пухлиною).
2. Вплив електричного струму (при електротравмі, проведенні дефібриляції серця).
3. Механічна травма (при забитті грудної клітки, проникаючих пораненнях, хірургічних маніпуляціях).

#### **2. Хімічні фактори**

1. Нелікарські хімічні сполуки (наприклад, солі кальцію й важких металів).
2. ЛЗ у неадекватному дозуванні (наприклад, антагоністи кальцію, серцеві глікозиди).
3. Дефіцит  $O_2$ .
4. Нестача хімічних сполук, необхідних для обміну речовин (наприклад, глюкоза,  $O_2$  та ін.).

#### **3. Біологічні фактори**

1. Високі рівні БАР, наприклад, катехоламінів (КА),  $T_4$ .
2. Дефіцит або відсутність БАР, необхідних для метаболізму.
3. Тривала ішемія або інфаркт міокарда (ІМ). Викликає припинення скорочень міокарда у зоні ушкодження. Це супроводжується функціональним перевантаженням міокарда поза зоною ішемії або інфаркту.
4. Кардіоміопатії (КМП) – пошкодження міокарда, переважно незапальної природи. Характеризуються істотними структурно-функціональними змінами в серці.

#### **Перевантаження серця**

**Причини перевантаження серця** підрозділяють на дві підгрупи: що збільшують переднавантаження або збільшують постнавантаження.

**Переднавантаження** – об'єм крові, що притікає до серця і збільшує тиск наповнення шлуночків.

**Збільшення переднавантаження** спостерігається при гіперволемії, поліцитемії, гемоконцентрації, клапанних вадах (недостатність клапанів супроводжується збільшенням залишкового об'єму крові в шлуночках).

**Постнавантаження** – опір вигнанню крові зі шлуночків в аорту і легеневу артерію.

Основним фактором постнавантаження є загальний периферичний судинний опір (ЗПСО). **Збільшення** постнавантаження відбувається при артеріальній гіпертензії (АГ) будь-якого генезу, стенозах клапанних отворів серця (мітральний стеноз, аортальний стеноз, стеноз клапанів легеневої артерії), звуженні великих артеріальних стовбурів (аорти, легеневої артерії).

### ***Види серцевої недостатності***

**Класифікація видів СН** заснована на критеріях походження (міокардіальна й перевантажувальна), швидкості розвитку (гостра та хронічна), переважного пошкодження відділу

серця (лівошлуночкова, правошлуночкова), переважної недостатності фази серцевого циклу (систолічна та діастолічна) і первинності пошкодження (кардіогенна та некардіогенна).

#### **Види СН за походженням**

За цим критерієм виділені міокардіальна, перевантажувальна та змішана форми СН:

- 1) *міокардіальна форма* розвивається в результаті безпосереднього ушкодження міокарда;
- 2) *перевантажувальна форма* виникає при збільшенні перед- або постнавантаження);
- 3) *змішана форма СН* – результат поєднання прямого ушкодження міокарда і його перевантаження.

#### **Види СН за швидкістю розвитку**

За швидкістю розвитку симптомів СН виділені гостра й хронічна форми.

*Гостра* розвивається за кілька хвилин і годин, є результатом ІМ, гострої недостатності мітрального та аортального клапанів, розриву стінок лівого шлуночка (ЛШ).

*Хронічна* формується поступово, протягом тижнів, місяців, років. Ця форма є наслідком АГ, хронічної дихальної недостатності, тривалої анемії, вад серця. Перебіг хронічної СН може ускладнювати гостра СН.

#### **Види СН за первинністю механізму розвитку**

За зниженням скорочувальної функції міокарда або зменшенням надходження венозної крові до серця виділені первинна (кардіогенна) і вторинна (некардіогенна) форми СН.

*Первинна (кардіогенна)* розвивається в результаті переважного зниження скорочувальної функції серця при близькому до нормальної величини припливу венозної крові до нього. Найчастіше спостерігається при ІХС (може супроводжуватися ІМ, кардіосклерозом, дистрофією міокарда), міокардитах, кардіоміопатіях.

*Вторинна (некардіогенна)* виникає внаслідок первинного переважного зменшення венозного припливу до серця при близькій до нормальної величини скорочувальній функції міокарда. Найчастіше зустрічається при гострій масивній крововтраті, порушенні діастолічного розслаблення серця й заповнення його камер кров'ю, епізодах пароксизмальній тахікардії, колапсі (наприклад, вазодилатаційному або гіповолемічному).

#### **Види СН за переважно ураженням відділом серця**

Залежно від переважного пошкодження лівого або правого відділу серця розрізняють лівошлуночкову та правошлуночкову СН.

*Лівошлуночкова СН* може бути викликана перевантаженням ЛШ (наприклад, при стенозі аорти) або зниженням його скорочувальної функції (наприклад, при ІМ), тобто станами, що призводять до зменшення викиду крові у велике коло кровообігу, *перерозтягнення* лівого передсердя й *застою крові* в малому колі кровообігу.

*Правошлуночкова СН* виникає при механічному перевантаженні правого шлуночка (ПШ) (наприклад, при звуженні отвору клапана легеневої артерії) або високому тиску в легеневій артерії (при легеневій гіпертензії), тобто станах, що супроводжуються зменшенням викиду крові у мале коло кровообігу, *перерозтягненням* правого передсердя й *застоем крові* у великому колі кровообігу.

*Тотальна СН.* При цій формі виражена і лівошлуночкова, і правошлуночкова СН.

#### **Види СН за переважною недостатністю фази серцевого циклу**

Залежно від виду порушення функцій міокарда ЛШ (зниження сили й швидкості його скорочення або порушення швидкості розслаблення) лівошлуночкову СН поділяють на систолічну та діастолічну.

*Діастолічна СН* – порушення розслаблення й наповнення ЛШ, обумовлене його гіпертрофією, фіброзом або інфільтрацією, призводить до збільшення кінцевого діастолічного тиску (КДТ) і розвитку СН.

*Систолічна СН* (хронічна) ускладнює перебіг ряду захворювань. При ній порушується насосна функція серця, що приводить до зменшення серцевого викиду (фракції викиду – ФВ, хвилиного об'єму крові – ХОК, серцевого індексу – СІ).

## Патогенез серцевої недостатності

**Міокардіальна форма СН** характеризується зниженням напруження серця. Це проявляється падінням сили й швидкості його скорочення й розслаблення.

**Перевантажувальна форма СН** формується на тлі більш-менш тривалого періоду його гіперфункції. Останнє, в підсумку, приводить до зниження сили й швидкості скорочення й розслаблення серця.

В обох випадках (і при перевантаженні, і при ушкодженні серця) зниження його *скорочувальної функції* супроводжується включенням екстра- та інтракардіальних механізмів компенсації цього порушення.

### Механізми екстреної компенсації зниженої скорочувальної функції серця

Патогенез СН пов'язаний з особливостями розвитку компенсаторних механізмів при збільшенні функціонального навантаження на міокард. Виділяють 4 основні механізми компенсації при СН:

- 1) гетерометричний (механізм Франка–Старлінга) – компенсація за рахунок подовження м'язових волокон;
- 2) гомеометричний – посилення серцевої діяльності без зміни довжини м'язових волокон;
- 3) рефлекс Бейнбриджа (посилення серцевої діяльності внаслідок збільшення діаметра в усті порожнистих вен і правому передсерді).
- 4) посилення симпатико-адреналових впливів на серце.

**Підвищення скоротливості міокарда при його розтягненні кров'ю, що притікає (механізм Франка–Старлінга)**

Забезпечує збільшення напруження, що розвивається міокардом, і швидкості скорочення й розслаблення.

*Збільшення напруження*, що розвивається серцем, здійснюється у відповідь на наростаюче розтягнення міокарда. У зв'язку з цим механізм Франка–Старлінга називають *гетерометричним*, тобто пов'язаним зі зростанням довжини м'язового волокна.

*Збільшення швидкості скорочення* й розслаблення кардіоміоцитів розвивається у зв'язку з більш швидким викидом  $\text{Ca}^{2+}$  з кальцієвих депо (саркоплазматична мережа) і наступним прискореним закачуванням  $\text{Ca}^{2+}$  ( $\text{Ca}^{2+}$ -АТФази) у цистерни саркоплазматичної мережі.

**Збільшення сили скорочень міокарда у відповідь на підвищене навантаження**

Відбувається при незмінній довжині міоцитів. Такий механізм називають *гомеометричним*, оскільки він реалізується без значної зміни довжини м'язових волокон.

**Рефлекс Бейнбриджа** – посилення серцевої діяльності внаслідок збільшення діаметра устя порожнистих вен і правого передсердя.

**Підвищення скоротливості серця в результаті зростання симпатико-адреналових впливів** характеризується збільшенням частоти й сили скорочень.

Симпатична іннервація міокарда здійснюється закінченнями аксонів адренергічних нейронів шийного верхнього, шийного середнього і зірчастого (шийно-грудного) гангліїв.

Активація симпатичних нервів викликає позитивний інотропний ефект. Збільшується частота спонтанної деполяризації мембран водіїв ритму, полегшується проведення імпульсу у волокнах Пуркин'є, збільшуються частота й сила скорочення типових кардіоміоцитів. Дія катехоламінів на кардіоміоцити через  $\beta_1$ -адренорецептори обумовлена рядом наступних подій: стимуляція  $\beta$ -адренорецептора адреноміметиком (наприклад, норадреналіном) → через G-білок активується аденілатциклаза з утворенням цАМФ → активація цАМФ-залежної протеїнкінази → фосфорилування білка p27 сарколеми → у саркоплазмі збільшується вхід кальцію через відкриті потенціалозалежні  $\text{Ca}^{2+}$ - канали → підсилюється кальцій-індукована мобілізація  $\text{Ca}^{2+}$  у цитозоль через активовані рецептори → у саркоплазмі значно підвищується концентрація  $\text{Ca}^{2+}$  → зв'язування  $\text{Ca}^{2+}$  із **тропоніном С** замінює пригнічуючу дію тропоміозину на взаємодію актину з міозином → утворюється більша кількість актоміозинових зв'язків → збільшується сила скорочення.

### Компенсаторна гіперфункція серця

Функціонування названих вище механізмів забезпечує екстрену **компенсацію скорочувальної** функції перевантаженого або ушкодженого міокарда. Це супроводжується значним і більш-менш тривалим збільшенням інтенсивності функціонування серця – його компенсаторною гіперфункцією.

Якщо перевантаження серця має тривалий характер, включаються **довгострокові механізми компенсації** – обмінні й структурні зміни, що призводять до підвищення інтенсивності функціонування структур. Активується генетичний апарат м'язових і сполучнотканинних клітин, що спрямовано на посилення синтезу білка і веде до збільшення об'єму м'язових волокон та розвитку гіпертрофії серцевого м'яза.

### Компенсаторна гіпертрофія серця

Гіперфункція міокарда обумовлює експресію окремих генів кардіоміоцитів. Вона проявляється збільшенням інтенсивності синтезу нуклеїнових кислот і білків, що призводить до наростання його маси гіпертрофії міокарда. Біологічне значення компенсаторної гіпертрофії серця полягає в тому, що збільшена функція органа виконується його збільшеною масою.

Гіпертрофія серця буває *фізіологічною* й *патологічною*.

**Фізіологічна гіпертрофія** виникає внаслідок посиленої м'язової роботи. Її характерною особливістю є посилення серцевих скорочень, рівномірне збільшення в об'ємі м'язових волокон усіх відділів серця, посилення васкуляризації міокарда та збереження пропорційності між об'ємом серця і всією іншою м'язовою масою тіла. Коефіцієнт корисної дії серцевого м'яза підвищується.

**Патологічна гіпертрофія** розвивається в патологічних умовах при тривалій надмірній роботі серця і характеризується збільшенням ХОК внаслідок підвищення кровонаповнення серцевих порожнин або наростання опору для їх випорожнення. При цьому посилюється кровопостачання серцевого м'яза і в ньому підвищується обмін речовин, однак при сильній патологічній гіпертрофії в міокарді може настати киснева недостатність. При цій гіпертрофії маса серцевого м'яза збільшується незалежно від збільшення об'єму скелетної мускулатури.

### Механізми декомпенсації при гіпертрофії серця

Потенційні можливості гіпертрофованого міокарда збільшувати силу й швидкість скорочення не безмежні. Якщо на серце продовжує діяти підвищене навантаження або воно додатково ушкоджується, сила й швидкість його скорочень падають, а їх енергетична «вартість» зростає: **розвивається декомпенсація гіпертрофованого серця**. В її основі лежить **порушення збалансованості зростання різних його структур**. Ці порушення, поряд з іншими, в підсумку зумовлюють зменшення сили серцевих скорочень і швидкості контрактильного процесу, тобто **розвиток СН**.

### Клітинно-молекулярні механізми СН

Зниження скорочувальної функції серця є підсумком розвитку СН різної етіології. Незважаючи на різні причини і відому своєрідність початкових ланок патогенезу СН, її механізми на клітинному й молекулярному рівні єдині. Головні із цих механізмів наведені у *рис. 12*.



Рис. 12. Основні механізми зниження скорочувальної функції міокарда при СН.

## Патогенез СН

З урахуванням етіологічного фактора можна виділити три форми серцевої недостатності:

1) міокардіально-обмінна серцева недостатність при токсичних, інфекційних та алергійних ураженнях серця;

2) при наявності вад серця, гіперволемії та гіпертензії у малому та великому колах кровообігу розвивається серцева недостатність за рахунок перевантаження міокарда з наступною його перетомою та зниженням його скорочувальної здатності;

3) змішана форма розвивається при поєднанні обох вказаних вище факторів.

За механізмом виникнення та клініко-інструментальним показанням виділяють дві форми серцевої недостатності:

1) енергетично динамічну;

2) гемодинамічну або застійну.

Енергетично динамічна форма СН зумовлена первинним порушенням обмінних процесів у міокарді та розвивається при інфекціях, інтоксикаціях, комах та інших важких станах. При цій формі зберігаються нормальні границі серця, відсутні застійні явища у великому та малому колі кровообігу, однак скорочується механічна систола (за даними ЕКГ).

Гемодинамічна форма СН характеризується перевантаженням серця через збільшення маси крові у серцевих камерах у результаті об'ємного перевантаження крові, супротиву викиду крові з серця (перевантаження тиском).

### Класифікація СН

У клінічній практиці найбільш широко використовуються класифікація СН В.Х. Василенко і Н.Д. Стражеско та класифікація Нью-Йоркської Асоціації Кардіології (НУНА). Ці класифікації доповнюють одна одну.

#### Класифікація В.Х. Василенко та Н.Д. Стражеско

**Доклінічна стадія.** Хворі не відчувають будь-яких особливих змін у їхньому стані та виявляється винятково при тестуванні певними апаратами в стані навантаження.

**I (початкова) стадія** проявляється тахікардією, задишкою й швидкою стомлюваністю але все це тільки при певному навантаженні.

**II стадія** – застійні явища у тканинах й органах, які супроводжуються розвитком у них оборотних порушень функцій.

**IIA стадія** – помірковано виражені ознаки застою, що виникають тільки у великому або тільки в малому колі кровообігу.

**IIB стадія** – різко виражений набряк в обох колах кровообігу і явні гемодинамічні порушення.

**III стадія.** До симптомів IIB СН приєднуються ознаки морфологічних необоротних змін у різних органах через тривалу гіпоксію й білкову дистрофію, а також розвитку склерозу в їхніх тканинах (цироз печінки, гемосидероз легенів та ін.).

#### Класифікація Нью-Йоркської Асоціації Кардіології (НУНА)

Класифікація розподіляє ступені розвитку СН, відштовхуючись винятково від принципу функціональної оцінки важкості стану пацієнта. При цьому не уточнюються гемодинамічні й морфологічні зміни в обох колах кровообігу, тому вона є доповненням до представленої вище класифікації (табл. 21).

Таблиця 21

#### Класифікація серцевої недостатності Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (НУНА)

Клас	Опис
I	Є захворювання серця, але воно не обмежує фізичну активність. Звичайне фізичне навантаження не викликає сильної втоми, серцебиття, задишки й стенокардії
II	Захворювання серця приводить до легкого обмеження фізичної активності. У спокої симптомів немає. Звичайна фізична активність викликає втому, серцебиття, задишку або стенокардію
III	Захворювання серця приводить до значного обмеження фізичної активності. У спокої симптомів немає. Активність менше звичайної викликає втому, серцебиття, задишку або стенокардію
IV	Захворювання серця приводить до важкого обмеження будь-якої фізичної активності. Симптоми СН й стенокардія з'являються в спокої. При будь-якій активності симптоми посилюються

## Прояви серцевої недостатності

Основні порушення функції серця й гемодинаміки наведені у *рис. 13*. Депресія сили й швидкості скорочення, а також розслаблення міокарда при СН проявляється відхиленнями від норми показників функції серця, центральної й органотканинної (периферичної) гемодинаміки.



Рис. 13. Основні порушення функції серця й центральної гемодинаміки при СН

## Клінічні прояви серцевої недостатності

Клінічні прояви СН істотно залежать від її стадії.

**Стадія І.** Ознаки (швидка стомлюваність, задишка й серцебиття) з'являються при звичайному фізичному навантаженні, у спокої проявів СН немає.

**Стадія ІІ А.** Незначні порушення гемодинаміки. Клінічні прояви залежать від переважно уражених відділів серця (правих або лівих).

**Лівошлуночкова СН** характеризується застоєм у малому колі кровообігу. Проявляється задишкою при помірному фізичному навантаженні, нападами пароксизмальної нічної задишки, швидкою стомлюваністю.

**Правошлуночкова СН** характеризується формуванням застійних явищ у великому колі кровообігу. Пацієнтів турбують біль і важкість у правому підребер'ї, зменшення діурезу. Характерне збільшення печінки. Відмінною рисою СН стадії ІІ А вважають повне компенсування стану на тлі лікування, тобто зворотність СН у результаті адекватної терапії.

**Стадія ІІБ.** Розвиваються глибокі порушення гемодинаміки. У процес залучена вся система кровообігу. Задишка виникає при найменшому фізичному навантаженні. Хворих турбують відчуття тяжкості в правій підреберній ділянці, загальна слабкість, порушення сну. Характерні ортопноє, набряки, асцит (внаслідок збільшення тиску в печіночних венах підсилюється трансудація й рідина в надлишку накопичується в черевній порожнині), гідроторакс, гідроперикард.

**Стадія ІІІ.** Кінцева (дистрофічна) стадія із глибокими незворотними порушеннями обміну речовин. Як правило, стан хворих у цій стадії важкий. Задишка виражена навіть у спокої. Характерні масивні набряки, скупчення рідини в порожнинах тіла (асцит, гідроторакс, гідроперикард, набряк статевих органів). На цій стадії виникає кахексія.

## Причини розвитку, патогенез і прояви різних видів серцевої недостатності

### Перевантажувальна форма СН

#### Основні причини розвитку перевантажувальної форми СН

**1. Перевантаження підвищеним об'ємом крові, що припливає:** фізична робота, вади серця з недостатністю клапанів, вроджені вади серця (артеріовенозні шунти).

**2. Перевантаження підвищеним опором:** спазм судин (артеріальна гіпертензія, легенева гіпертензія), стеноз передсердно-шлуночкового отвору, стеноз клапанів аорти й легеневої артерії.

При *перевантаженні об'ємом крові* спрацьовує гетерометричний механізм компенсації (Франка–Старлінга). При цьому під час діастолі спостерігається підвищене кровонаповнення порожнини серця, що веде до збільшеного розтягання м'язових волокон, наслідком чого є більш сильне скорочення серця під час систолі. Цей механізм обумовлений властивостями клітин міокарда.

### **Ознаки перевантаження об'ємом:**

- 1) вологі хрипи в легенях виникають при скупченні рідини в інтерстиціальній тканині легень й альвеолах у результаті підвищення тиску в лівому передсерді, вони вказують на кардіогенний набряк легенів;
- 2) притуплення в нижніх відділах легенів указує на плевральний випіт;
- 3) набрякання шийних вен визначають у положенні хворого напівлежачи під кутом 45°, при дуже високому тиску в яремних венах набрякання шийних вен помітно тільки в положенні сидячи;
- 4) набряки, асцит і збільшення печінки;
- 5) систолічний шум мітральної недостатності часто з'являється при дилатації ЛШ.
- 6) III тон серця (діастолічний ритм «галопу») вказує на високий діастолічний тиск у ЛШ при зниженні його систолічної функції.

При *підвищеному опорі відтоку крові* включається гомеометричний механізм компенсації. У цьому випадку підвищуються тиск і напруга, що виникають при скороченні м'язів наприкінці систоли, причому підвищення сили серцевих скорочень відбувається не відразу, а збільшується поступово з кожним наступним скороченням.

### **Компенсаторні механізми, що забезпечують достатній рівень ЦОК при перевантажувальній СН**

1. *Тахікардія*, що виникає за рахунок прямої дії підвищеного тиску крові у правому передсерді на водій ритму (синусно-передсердний вузол).

2. *Нервові та гуморальні екстракардіальні впливи*. Серед них особливо важлива роль належить симпатичній НС, що виділяє норадреналін нервовими закінченнями та адреналін мозковою речовиною надниркових залоз, які взаємодіють із рецепторами на поверхні кардіоміоцита. При симпатичному порушенні збільшуються сила й швидкість серцевих скорочень, зменшується залишковий об'єм крові в порожнинах серця за рахунок більш повного вигнання крові під час систоли, підвищується ЧСС.

3. Якщо перевантаження в роботі серця має тривалий характер, включаються *довгострокові механізми компенсації* – обмінні й структурні зміни, що призводять до підвищення інтенсивності функціонування структур. Активується генетичний апарат м'язових і сполучнотканинних клітин, спрямований на посилення синтезу білка, що веде до збільшення об'єму м'язових волокон і розвитку *гіпертрофії серцевого м'яза*. Гіпертрофується переважно той відділ серця, що виконує посилену роботу з подолання опору току крові.

За динамікою змін обміну, структури та функції міокарда в **компенсаторній гіпертрофії серця виділяють 3 основні стадії** (за Ф.З. Меєрсоном).

*Аварійна стадія* розвивається безпосередньо після підвищення навантаження. Характеризується поєднанням патологічних змін у міокарді (зникнення глікогену, зниження креатинфосфата, зменшення внутрішньоклітинного  $\text{DO}^+$  і підвищення вмісту  $\text{Na}^+$ , мобілізація гліколізу, накопичення молочної кислоти) з мобілізацією його резервів. Підвищені навантаження на одиницю м'язової маси та інтенсивність функціонування структур. Внаслідок посиленого синтезу білків і стовщення м'язових волокон відбувається швидко (протягом тижнів) збільшення маси серця.

*Стадія завершеної гіпертрофії і відносно стійкої гіперфункції*. Процес гіпертрофії завершений, маса міокарда збільшена на 100–120 %. Гемодинамічні показники, споживання  $\text{O}_2$ , утворення енергії, вміст макроергів не відрізняються від норми. Гіпертрофоване серце тривалий час компенсує підвищене навантаження.

*Стадія поступового виснаження й прогресуючого кардіосклерозу* характеризується глибокими обмінними й структурними змінами. Порушується синтез білка, зменшується маса мітохондрій і міофібрил, розвивається кардіосклероз, падає скорочувальна здатність міокарда, що призводить до розвитку хронічної СН, а надалі – до недостатності кровообігу.



Гіпертрофія зазвичай поєднується з **розширенням (дилатацією)** серцевих порожнин, що є однією з головних причин збільшення УО.

1. *Тоногенна дилатація.* Багаторазові, повторні підвищення діастолічного кровонаповнення порожнин серця викликають збільшення напруги м'язових волокон і посилення УО. Така дилатація, що до відомого оптимуму викликає збільшення УО серця, зветься тоногенною. При ній м'яз серця не ослаблений.

2. *Міогенна дилатація.* За межами оптимуму розвивається надмірна дилатація з розтягненням серцевого м'яза, що супроводжується зменшенням УО та ХОК, недостатнім звільненням шлуночків від крові під час систоли.

Залежно від наявності або відсутності дилатації при гіпертрофії серця виділяють два види гіпертрофії: *ексцентричну* – гіпертрофію серця з одночасною дилатацією, і *концентричну* – гіпертрофію серця без дилатації (наприклад, у зв'язку із тривалим підвищенням кров'яного тиску).

Разом з тим, у гіпертрофованому серці створюються передумови для виникнення ряду патологічних змін, що лежать в основі формування так званого «комплексу зношування гіпертрофованого серця» (механізми декомпенсації гіпертрофованого серця див. вище).

Таким чином, тривале та інтенсивне навантаження на м'яз серця призводить до його виснаження і порушення скорочувальної функції. М'язові волокна, які функціонують інтенсивніше, гинуть і заміщуються сполучною тканиною (**кардіосклероз**), що призводить до здавлювання кардіоміоцитів що залишилися, зміни механічних властивостей серця, збільшення обмінних порушень.

Дистрофічні зміни серцевого м'яза супроводжуються міогенною дилатацією, а підвищений тиск крові у порожнинах правого передсердя й отворах порожнистих вен прямою дією на синусовий вузол (СВ) і рефлекторно (рефлекс Бейнбриджа) викликають тахікардію, що збільшує обмінні порушення в міокарді. Тому міогенна дилатація й тахікардія є ознаками декомпенсації, яка починається.

### **Міокардіальна форма СН**

Ушкодження міокарда може бути викликано інфекціями, інтоксикаціями, авітамінозами, коронарною недостатністю, імунопатологічними процесами, захворюваннями, що викликають гіпоксію міокарда та ін. причинами. При цьому порушується утворення макроергічних з'єднань у кардіоміоцитах, їх накопичення та використання енергії. Різко виражені обмінні порушення можуть призвести до **загибелі (некрозу)** кардіоміоцитів.

Тривалий час вважалося, що некроз міокарда може виникнути тільки у зв'язку з порушенням прохідності коронарних судин. Однак роботи 50–60-х років ХХ ст. (Г. Сельє, В. Рааб) показали, що в ряді випадків ці некрози виникають і поза зв'язком зі станом коронарного кровообігу. Тому некротичні пошкодження серцевого м'яза підрозділяються на 2 групи: коронарогенні некрози (інфаркти) і некоронарогенні некрози.

Некоронарогенні некрози міокарда виникають як результат порушення обмінних процесів у міокарді. Розрізняють наступні види некоронарогенних некрозів:

1. Гіпоксичний некроз (гіпоксична, гемічна гіпоксія).

2. Електролітно-стероїдна кардіопатія з некрозом (за Г. Сельє). При тривалому введенні щурам гормонів кори надниркових залоз (кортизону, дезоксикортикостерону ацетату) і дієті, що включає велику кількість електролітів (фосфатів і сульфатів натрію), через 11–12 днів у серці з'являються вогнища некрозу. Це пов'язане з тим, що кортикостероїди підвищують проникність кардіоміоцитів для іонів натрію, які в надлишковій кількості попадають у клітину й підвищують її гідратацію, викликаючи «осмотичний вибух» і загибель.

3. Імунні некрози серця можливі з появою в організмі Ат проти тканин власного серця (аутоімунний міокардит).

4. Катехоламінові некрози, що розвиваються при виділенні в кров більших кількостей адреналіну та норадреналіну (наприклад, при емоційному порушенні). При цьому КА, накопичуючись у міокарді у великій концентрації, призводять до гістотоксичного ефекту. Відбувається зникнення запасів глікогену, розпад макроергів переважає над їх

синтезом, різко підвищується потреба міокарда в  $O_2$  і його доставка відстає від потреби в ньому кардіальних структур, що веде до гіпоксії та некрозу міокарда.

Токсичні та запальні некрози (інтоксикації фосфором або окисом вуглецю, ревматичний і дифтерійний міокардити, а також неревматичні міокардити іншої етіології).

### **Правошлуночкова СН**

При правошлуночкової СН виникає застій крові у великому колі кровообігу через пошкодження або/і надмірне навантаження правих камер серця. Даний тип синдрому СН, як правило, типовий для констриктивного перикардиту, вад тристулкового або мітрального клапанів, міокардиту різної етіології, важкої форми ІХС, застійної кардіоміопатії. Може бути ускладненням лівошлуночкової СН.

#### **Прояви правошлуночкової СН:**

- 1) набрякання шийних вен;
- 2) акроціаноз (синюшність пальців, підборіддя, вух, кінчика носа);
- 3) підвищення венозного тиску (збільшення ЦВТ – центрального венозного тиску);
- 4) набряки різного ступеня, починаючи від вечірніх набряків ніг і до асцити, гідротораксу й гідроперикарда (патогенез набряків при СН представлений у розділі «Порушення водно-електролітного обміну»);
- 5) збільшення печінки, іноді біль у правому підребер'ї.

*Дистрофічна форма СН* – це кінцева стадія недостатності правого шлуночка (ПШ) серця. Проявляється розвитком кахексії, тобто виснаженням усього організму, й дистрофічними змінами шкірного покриву, які проявляються в неприродному блиску шкіри, стоншенні, згладженості рисунка та зайвій в'ялості. У важких випадках процес може доходити до анасарки, тобто тотального набряку порожнин тіла й шкіри. Відбувається порушення в організмі водно-сольового балансу. Аналіз крові показує зниження рівня альбумінів.

### **Лівошлуночкова СН**

Лівошлуночкова СН характеризується застоєм крові в малому колі кровообігу, що приводить до порушення мозкового й/або коронарного кровообігу.

Виникає при перевантаженні й/або пошкодженні лівих камер серця. Дана форма синдрому СН звичайно є ускладненням при інфарктах міокарда, гіпертонічній хворобі, міокардиті, аортальних вадах серця, аневризмі ЛШ та інших пошкодженнях лівих відділів серця.

#### **Прояви лівошлуночкової СН:**

- 1) при порушенні мозкового кровообігу характерні запаморочення, непритомності, потемніння в очах;
- 2) при порушенні коронарного кровообігу розвивається стенокардія зі всіма симптомами;
- 3) важка форма лівошлуночкової СН проявляється набряком легенів або серцевою астмою;
- 4) поєднання порушення коронарного і мозкового кровообігу;
- 5) у деяких випадках зустрічається одночасно ліво- і правошлуночкова СН; зазвичай це зустрічається при міокардиті, коли правошлуночкова СН стає ускладненням нелікованої лівошлуночкової, або ж при отруєнні кардіотропними отрутами.

### **Систолічна СН**

Систолічною називають СН, викликану порушенням скоротливості ЛШ; мірою скоротливості служить фракція викиду (ФВ) ЛШ. Центральну роль у прогресуванні СН грає перебудова (ремоделювання) ЛШ, що веде до його прогресуючої дилатації й зниження ФВ.

**Хронічна систолічна СН** – клінічний синдром, що ускладнює перебіг ряду захворювань. Характеризується наявністю задишки спочатку при фізичному навантаженні, а потім й у спокої, швидкою стомлюваністю, периферичними набряками та об'єктивними ознаками порушення функцій серця у спокої (наприклад, аускультативними або ехокардіографічними).

#### **Основні причини систолічної СН**

1. Із низьким серцевим викидом:

– пошкодження міокарда: ІХС (постінфарктний кардіосклероз, хронічна міокардіальна ішемія), кардіоміопатії, міокардити, токсичні впливи (алкоголь, доксорубіцин), інфільтративні захворювання (саркоїдоз, амілоїдоз), ендокринні захворювання, порушення харчування (дефіцит вітаміну  $B_1$ ).

- перевантаження міокарда: артеріальна гіпертензія, вади серця.
- аритмії: надшлуночкові та шлуночкові тахікардії, фібриляція передсердь.

2. Із відносно високим серцевим викидом: анемія, тиреотоксикоз, артеріовенозне шунтування.

Під впливом перерахованих причин *порушується насосна функція серця*. Це призводить до зменшення серцевого викиду. У результаті розвивається гіпоперфузія органів і тканин. Найбільше значення має зниження перфузії серця, нирок, периферичних м'язів. Зменшення кровопостачання серця й розвиток його недостатності ведуть до активації симпатико-адреналової системи і збільшення ЧСС. Зменшення перфузії нирок обумовлює стимуляцію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Патогенез змін в організмі при систолічній СН представлений на *рис. 14*.



**Рис. 14.** Патогенез змін в організмі при систолічній СН

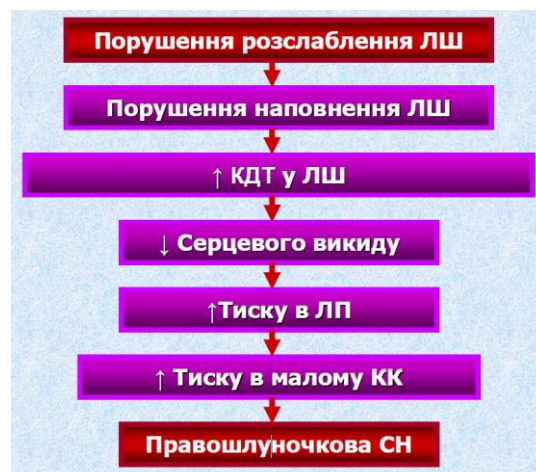
### **Діастолічна СН**

Діастолічна СН характеризується порушенням розслаблення та наповнення ЛШ. Обумовлена гіпертрофією міокарда, його фіброзом або інфільтрацією. Призводить до збільшення кінцевого діастолічного тиску в ЛШ і розвитку СН.

**Основні причини діастолічної СН:** ІХС (з інфарктом міокарда або без нього), гіпертрофічна кардіоміопатія, амілоїдоз серця, артеріальна гіпертензія, клапанні вади серця, цукровий діабет, констриктивний перикардит.

### **Патогенез діастолічної СН**

У результаті зниження піддатливості й порушення наповнення ЛШ в ньому підвищується *кінцевий діастолічний тиск*, що викликає зниження серцевого викиду. Збільшується тиск у лівому передсерді, малому колі кровообігу. Надалі може виникати правошлуночкова СН (*рис. 15*).



**Рис. 15.** Патогенез діастолічної СН

### **Гостра серцева недостатність**

Гостра СН – синдром, що проявляється швидко прогресуючим зниженням насосної функції серця (головним чином, ЛШ), що призводить до неможливості забезпечення адекватного кровообігу, незважаючи на включення компенсаторних механізмів, і появою вторинних ознак серцевої дисфункції.

Гостра СН може розвиватися як на тлі вже наявного захворювання серця, так і без попередньої кардіальної патології.

**Кардіальна дисфункція** може бути пов'язана з систолічною або діастолічною дисфункцією, порушеннями ритму серця, невідповідністю перед/постнавантаження.

До гострої СН прийнято відносити:

- 1) гостру правошлуночкову недостатність;
- 2) гостру лівошлуночкову недостатність;
- 3) кардіогенний шок (КШ) (іноді гостра лівошлуночкова СН і КШ можуть сполучатися);
- 4) різке поважчання наявної хронічної СН.

Наразі замість одного терміна **гостра СН** частіше використовують два – **кардіогенний шок** та **гострий кардіогенний набряк легенів** (Європейська кардіологічна спілка, 2001). Це обґрунтовано з погляду етіології й патогенезу.

#### **Причини та фактори, що викликають гостру СН:**

- 1) декомпенсація раніше існуючої хронічної СН (кардіоміопатії);
- 2) гострий коронарний синдром (ІМ, нестабільна стенокардія), ускладнення ІМ;
- 3) гіпертонічний криз;
- 4) гострі порушення ритму (шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків і передсердь, пароксизмальна тахікардія та ін.);
- 5) клапанна регургітація (ендокардити, розрив хорди або погіршення раніше існуючої клапанної регургітації);
- 6) важкий стеноз аортального клапана;
- 7) гострі важкі міокардити;
- 8) тампонада серця;
- 9) позасерцеві причини – неузгоджена лікарська терапія, перевантаження об'ємом, інфекції (пневмонія або септицемія), важкі мозкові інсульти, зниження ниркової функції, БА, зловживання лікарськими засобами й алкоголем, феохромоцитома;
- 10) синдром високого серцевого викиду – септицемія, тиреотоксичний криз, анемія.

#### **Прояви гострої серцевої недостатності**

##### **Набряк легенів**

Як правило, набряк легенів розвивається досить швидко. У зв'язку із цим він загрожує загальною гострою гіпоксією й істотними розладами КОС.

**Ініціальний та основний патогенетичний фактор – гемодинамічний.** Він характеризується:

- 1) зниженням скорочувальної функції міокарда ЛШ;
- 2) збільшенням залишкового систолічного об'єму крові в ЛШ;
- 3) підвищенням кінцевого діастолічного об'єму й кінцевого діастолічного тиску в ЛШ;
- 4) збільшенням тиску крові в судинах малого кола кровообігу;
- 5) зростанням ефективного гідродинамічного тиску, при перевищенні їм ефективної онкотичної всмоктуючої сили трансудат надходить у міжклітинний простір легенів (розвивається **інтерстиціальний набряк**).

**Інтерстиціальний набряк легенів** – набряк паренхіми легенів без виходу трансудату в просвіт альвеол. **Клінічні прояви:** задишка, кашель без мокротиння. При прогресуванні процесу виникає альвеолярний набряк.

При накопиченні в інтерстиції великої кількості набрякової рідини вона проникає між клітинами ендотелію та епітелію альвеол, заповнюючи порожнини останніх (розви-

вається **альвеолярний набряк**). У зв'язку із цим порушується газообмін у легенях, розвиваються дихальна гіпоксія (яка посилює циркуляторну) і ацидоз. **Клінічні прояви:** кашель із відділенням пінявого мокротиння, ядуха, у легенях вислухуються спочатку сухі, а потім вологі хрипи.

Прогноз у хворих із гострою СН несприятливий.

#### **Хронічна серцева недостатність**

Хронічна СН найчастіше є ускладненням і наслідком будь-якого серцево-судинного захворювання. Вона найчастіше зустрічається і нерідко протікає у безсимптомній формі тривалий час. Зазвичай хронічна СН розвивається на тлі ІМ, ІХС, кардіоміопатії, АГ або вад клапанів серця. У хворих із хронічною СН може спостерігатися лівошлуночкова та правошлуночкова (зустрічається частіше) недостатність, систолічна та діастолічна дисфункція міокарда. Прояви хронічної СН залежать від причини, механізму її розвитку та стадії СН.

#### **Принципи й мета нормалізації функції серця при його недостатності**

Лікувальні заходи при СН проводяться комплексно. Вони спрямовані на припинення (зниження ступеня) патогенної дії причинного фактора (етіотропна терапія), розрив ланок її розвитку (патогенетична терапія), потенціювання адаптивних процесів (саногенетична терапія).

У табл. 22 наведені принципи й мета патогенетичної терапії СН, а також застосування різних груп фармакологічних препаратів.

Таблиця 22

### **Принципи терапії СН**

Мета	Лікарські засоби
Етіотропний принцип	
Зменшити постнавантаження (знизити тонус резистивних судин)	Вазодилататори, $\alpha$ -адреноблокатори, блокатори АПФ
Зменшити переднавантаження (знизити повернення венозної крові до серця)	Венозні вазодилататори, діуретики
Патогенетичний принцип	
Підвищити скорочувальну функцію серця	Адреноміметики, серцеві глікозиди, інгібітори фосфодіестерази
Зменшити порушення енергозабезпечення кардіоміоцитів	Антигіпоксанти, антиоксиданти, коронародилататори
Захистити мембрани й ферменти кардіоміоцитів від факторів ушкодження	Лікарські засоби з мембранопротекторним ефектом
Зменшити дисбаланс іонів і води в міокарді	Регулятори транспорту іонів через мембрани (калійзберігаючі сполуки, блокатори кальцієвих каналів та ін.), препарати магнію
Скорегувати адрено- і холінергічні впливи на серце, його адрено- і холінореактивні властивості	Симпатолітики, ЛС із позитивною інотропною дією (при достатньому міокардіальному резерві), холіноміметики

### **Прогноз лікування СН**

В основному, прогноз лікування залежить від того, на якому ступені розвитку синдрому була почата терапія. Зрозуміло, що чим раніше розпочати лікування, тим більше шансів у хворого. Саме тому дуже важливе виявлення доклінічної стадії, коли можна запобігти розвитку СН на початковому етапі її розвитку. Велике значення має саме поведінка хворого: правильний спосіб життя, раціональне харчування, виконання всіх рекомендацій лікаря, відмова від шкідливих звичок (паління, вживання алкоголю, наркотиків). У деяких випадках оперативне втручання може повністю позбавити людину від синдрому СН. При розвитку незворотних патологічних змін в органах прогноз лікування несприятливий.

Дата	Бал	Підпис викладача

## ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ

**Актуальність теми.** Хвороби серцево-судинної системи (ССС) за даними ВООЗ посідають перше місце в структурі захворюваності людей в усьому світі та є найбільш частою причиною смерті. Багато з них нерідко супроводжуються змінами ритму серцевої діяльності (РС), які приводять до значних порушень гемодинаміки в організмі хворих, їх інвалідизації, а часом і закінчуються смертельним результатом. Лікар повинен знати етіологію й патогенез аритмій, зміни на ЕКГ, принципи етіологічної і патогенетичної терапії. Моделювання аритмій у тварин дозволяє вивчити деякі етіологічні фактори, що викликають аритмії, і з'ясувати окремі механізми їх розвитку.

**Загальна мета** – вміти відтворити моделі основних форм порушень РС, викликаних порушеннями функцій провідних шляхів серця, пояснювати причини й механізми їхнього виникнення для того, щоб виробити вміння застосовувати етіотропне та патогенетичне лікування аритмій.

### Конкретні цілі

1. Сформулювати поняття «аритмії серця» і класифікувати їх.
2. Моделювати в експерименті на жабі порушення автоматизму, збудливості і провідності серця.
3. Записати кімограму аритмій і шляхом порівняння з нормальним ритмом виявити основні ознаки аритмій.
4. Уміти пояснити механізми виникнення аритмій, їх основні прояви на ЕКГ і гемодинамічні порушення в організмі при аритміях.

### Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навики

#### Вміти:

1. Пояснити основні властивості серцевого м'яза (автоматизм, збудливість, провідність і скоротність).
2. Пояснити ЕКГ здорової людини в стандартних відведеннях.
3. Пояснити механізми нервової і гуморальної регуляції серцевої діяльності.

### ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Визначення поняття «аритмія». Основні причини аритмій. Ознаки функціональних і органічних порушень РС.
2. Аритмії в результаті порушення автоматизму. Причини, види.
3. Синдром слабкості синусового вузла (СВ). Причини, електрофізіологічний механізм, основні ЕКГ-ознаки.
4. Гетеротопні порушення ритму серця. Типи ектопічних ритмів.
5. Міграція водія ритму. Причини, основні ЕКГ-ознаки.
6. Аритмії в результаті порушення провідності імпульсів в серці. Види.
7. Аритмії внаслідок уповільнення або блокади проведення імпульсів в серці. Причини, види.
8. Синдром передчасного збудження шлуночків. Причини. Прояви. Основні ЕКГ-ознаки.
9. Комбіновані порушення ритму серця. Причини, механізми, види.
10. Екстрасистоля. Механізм. Причини, види, основні ЕКГ-ознаки.
11. Пароксизмальна тахікардія. Механізм. Форми, основні ЕКГ-ознаки.
12. Трепетання і мерехтіння передсердь і шлуночків. Механізм. Основні ЕКГ-ознаки.
13. Електрофізіологічні механізми аритмій серця. Порушення в міокарді при аритміях.

### ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

**Порушенням ритму серця** або аритмією (гр. *arrhythmia* – відсутність ритму, неритмічність) називається будь-який серцевий ритм, який не є регулярним синусовим ритмом нормальної частоти.

Аритмія – типова форма патології серця – характеризується порушенням частоти й періодичності генерації збудження й/або послідовності збудження передсердь і шлуночків.

### **Основні причини аритмій:**

- 1) запальні, ішемічні або токсичні ушкодження міокарда;
- 2) порушення балансу між вмістом внутрішньо- і позаклітинного  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  та  $Mg^{2+}$ ;
- 3) гормональні дисфункції;
- 4) порушення взаємодії симпатичної та парасимпатичної іннервації серця;
- 5) наявність шляхів із різною швидкістю проведення збудження (у вигляді певної структурної аномалії або внаслідок осередкового патологічного процесу), які створюють умови для безперервної циркуляції хвилі збудження.

Під впливом зазначених етіологічних факторів можуть змінитися активність нормального водія ритму, рефрактерний період різних збудливих структур або порушитися проведення збудження між різними ланками провідної системи і між провідною системою та скорочувальним міокардом, виникнути ектопічні осередки збудження. Всі ці зміни, окремо або в поєднанні, призводять до виникнення аритмії. Порушення РС можуть бути **функціональними й органічними**.

#### **Для функціональних порушень РС характерно:**

- 1) відсутність ознак ушкодження серця;
- 2) відсутність порушень гемодинаміки;
- 3) транзиторний (непостійний) характер;
- 4) відсутність суб'єктивних відчуттів або їх мінімальна виразність;
- 5) доброякісний перебіг.

#### **Для органічних порушень РС характерно:**

- 1) наявність ознак пошкодження серця;
- 2) можливі порушення гемодинаміки;
- 3) постійний характер;
- 4) наявність скарг і клінічних симптомів;
- 5) прогресуючий або рецидивуючий перебіг.

Аритмії є наслідком порушення основних функцій серця: **автоматизму, провідності й збудливості** або їхнім комбінованим порушенням (**розлад скоротності** лежить в основі розвитку серцевої (міокардіальної) недостатності й не є безпосередньою причиною порушень ритму серця).

Зміни власне ритму й темпу серцевих скорочень можуть відчуватися самим хворим і легко розпізнаються при аускультатії серця. У той же час багато порушень РС виявляються тільки при реєстрації ЕКГ, а деякі вдається виявити тільки за допомогою запису добового (холтерівського) моніторингу РС, електрофізіологічного дослідження (ЕФД) та інших спеціальних методів дослідження.

### **Аритмії в результаті порушення автоматизму**

**Автоматизм** – здатність тканини серця спонтанно генерувати потенціал дії (ПД).

Автоматизм визначається своєрідністю формування мембранного потенціалу (МП) у клітинах-водіях ритму. Воно полягає в спонтанному повільному зменшенні величини діастолічної поляризації. Ця різниця потенціалів, що виникає внаслідок зниження виходу із клітки  $K^+$  і повільного надходження в неї  $Na^+$  під час діастоли, в підсумку різко збільшує проникність мембрани для  $Na^+$ , що викликає формування електричного імпульсу (ПД).

**Зміна нормального автоматизму** обумовлена порушенням функцій синусово-передсердного вузла (синусового вузла – СВ), водіїв ритму другого й третього порядків.

**Виникнення патологічного автоматизму (ектопічна активність)** може спостерігатися у тканині передсердь, у тканині шлуночків, у пучку Гіса, у волокнах Пуркін'є при частковій деполяризації кардіоміоцитів.

**Тригерна активність** (рання й пізня постдеполяризація) обумовлює виникнення **ектопічних імпульсів**: рання постдеполяризація з'являється під час 3-ї фази ПД, пізня – після її закінчення.

**При ранній постдеполяризації** ектопічні імпульси формуються у фазу ранньої реполяризації на тлі повільного ритму. Механізм постдеполяризації запускається в результаті збільшення тривалості ПД (наприклад, при подовженні інтервалу Q-T, низькому внутрішньоклітинному вмісті  $K^+$ ). Прикладом виникнення аритмії внаслідок ранньої постдеполяризації є **шлуночкова тахікардія типу «пірует»** (torsade de pointes, вимовляється як «торсад дьо пуант») в умовах домінування парасимпатичних впливів на серце (при неврозах, гіпотиреозі, синдромі подовженого інтервалу QT).

**При пізній постдеполяризації** ектопічні імпульси виникають на тлі прискореного ритму. Основною причиною їх появи вважають перевантаження кардіоміоцитів іонами кальцію внаслідок надмірних адренергічних впливів на них при гіпертрофії міокарда та СН, інтоксикації серцевими глікозидами, реперфузії (відновлення порушеного кровотоку в судинах серця за допомогою тромболітиків).

Прикладами виникнення аритмій в результаті пізньої постдеполяризації є шлуночкові екстрасистоли і тахікардії при інтоксикації глікозидами, шлуночкові екстрасистоли при СН, катехоламінзалежні передсердні та шлуночкові тахікардії.

#### **Види аритмій у результаті порушення автоматизму**

Залежно від місця (топографії) генерації аномального імпульсу збудження виділяють номотопні і гетеротопні аритмії.

1. **Номотопні аритмії** виникають у синусово-передсердному вузлі. До них належать:

- синусова тахікардія;
- синусова брадикардія;
- синусова аритмія;
- синдром слабкості синусово-передсердного вузла (СССВ).

2. **Гетеротопні аритмії** – це ектопічні ритми, вони виникають поза СВ й обумовлені перевагою автоматизму розташованих нижче центрів ритмогенезу. Прояви цих аритмій:

- міграція надшлуночкового водія ритму;
- передсердний повільний ритм;
- атріовентрикулярний ритм (АВ-ритм) (вузловий ритм);
- ідіовентрикулярний рідкий (шлуночковий) ритм (гетеротопний ритм серця, при якому водій ритму – пейсмейкер – розташований у міокарді шлуночків);
- ідіовентрикулярний прискорений ритм серця – ЧСС 60–120 за 1 хв (виникає при патологічній циркуляції збудження по міокарду шлуночків), атріовентрикулярна дисоціація (АV-дисоціація) – повне припинення проведення збудження від передсердь до шлуночків; при цьому передсердя й шлуночки скорочуються незалежно одне від одного (повний поперечний блок), «вислизаючі» імпульси.

#### **Патогенез і прояви номотопних аритмій**

##### **Синусова тахікардія**

Синусова тахікардія – збільшення в спокої частоти генерації в СВ імпульсів порушення (як правило, більше 100 за хвилину) з однаковими інтервалами між ними.

##### **Основні ЕКГ-ознаки синусової тахікардії:**

- 1) ЧСС перевищує верхню межу вікової норми (**інтервал RR укорочений**);
- 2) однакова відстань між зубцями R (**інтервал RR**);
- 3) водієм ритму є СВ: позитивний **зубець P** у відведеннях **I, II, aVF, V4-V6**, негативний **зубець P** у відведенні **aVR**, однакова тривалість **PQ**.

**Електрофізіологічний механізм синусової тахікардії:** прискорення спонтанної діастолічної депполяризації плазмолемі клітин СВ.

##### **Причини синусової тахікардії:**

1. Активація впливу на серце симпатико-адреналової системи. При цьому збільшується викид нейромедіатора норадреналіну з симпатичної НС й гормону адреналіну з мозкової речовини надниркових залоз. Така ситуація найбільше часто спостерігається при емоційному стресі, фізичних навантаженнях, неврозах, гострій артеріальній гіпотензії, СН (включення рефлексу Бейнбриджа) гіпертермії та гарячці, гіпоксії.



2. Зниження впливу на серце парасимпатичної НС. Це може бути наслідком ушкодження центральних нервових утворень (підкоркових ядер, ретикулярної формації, ядер довгастого мозку), провідних шляхів, парасимпатичних гангліїв і нервових стовбурів, холінорецепторів міокарда, що обумовлює зниження холінореактивних властивостей серця.

3. Пряма дія ушкоджуючих факторів різної природи на клітини СВ. Останнє часто спостерігається при міокардитах, інфаркті міокарда, перикардитах, механічній травмі, кардіосклерозі.

**Синусова брадикардія** – зменшення у спокої частоти генерації СВ імпульсів збудження нижче норми (як правило, 40–60 за хвилину) з однаковими інтервалами між ними.

**Провідний електрофізіологічний механізм** – уповільнення процесу спонтанної діастолічної деполяризації мембран клітин СВ.

#### **Причини синусової брадикардії:**

1. Активація ефектів парасимпатичної НС на серце. Спостерігається при подразненні ядер блукаючого нерва (зокрема, внаслідок підвищення внутрішньочерепного тиску при менінгітах, енцефалітах та ін.) або його закінчень, підвищенні внутрішньошлуночкового тиску й тонусу міокарда, при натисненні на очні яблука (рефлекс Ашнера–Даньїні), а також у зоні проекції біфуркації сонної артерії (рефлекс Херинга) і в галузі сонячного сплетіння.

2. Зниження симпатико-адреналових ефектів на серце при неврозі, пошкодженні мозкових структур (наприклад, гіпоталамуса), провідних шляхів, внутрішньосерцевих гангліїв і закінчень симпатичних нервових волокон у міокарді, зменшенні адренореактивних властивостей серця.

3. Безпосередній вплив ушкоджуючих факторів на клітини СВ: механічна травма, крововилив або ІМ у зоні СВ, токсини і лікарські засоби (хінін, препарати наперстянки, опіати, холіноміметики), метаболіти (непрямий білірубін, жовчні кислоти).

#### **Основні ЕКГ-ознаки синусової брадикардії:**

- 1) ЧСС нижче за нижню межу вікової норми (інтервал RR подовжений);
- 2) однакова відстань між зубцями R (інтервал RR);
- 3) водієм ритму є СВ: позитивний зубець P у відведенні I, II, aVF, V4-V6, негативний зубець P у відведенні aVR, однакова тривалість інтервалу PQ.

Зазначені вище фактори можуть зумовити не тільки розвиток синусової брадикардії, а й (при їх значній силі або тривалості дії) істотне зниження частоти імпульсів (менше 50 за 1 хв) або припинення генерації імпульсів СВ. Такі стани називають відповідно «синдром слабкості СВ» і «зупинка СВ» (синоатріальна блокада III стадії).

**Синусова аритмія** – порушення РС, що характеризується нерівномірними інтервалами між окремими ПД, що виходять із СВ.

У нормі тривалість інтервалів RR не повинна бути однаковою, у здорових людей вона звичайно відрізняється на 0,03–0,15 с залежно від віку.

СА спостерігається при різних формах неврозу, енцефалітів, стенокардії та ін.

**Електрофізіологічний механізм:** коливання швидкості (збільшення, зниження) повільної спонтанної діастолічної деполяризації пейсмейкерних клітин.

Найчастіше зустрічається **синусова дихальна аритмія**. Чергуються періоди почастивання і зрідження ритму, пов'язані з диханням. ЧСС збільшується на вдиху (поступове укорочення інтервалів RR) і зменшується на видиху (поступове подовження інтервалів RR).

Дихальна аритмія обумовлена **коливаннями тонусу блукаючого нерва й (або) зміною кровонаповнення серця під час подиху** і є віковою особливістю здорових дітей, але може зустрічатися й у здорових дорослих людей, а також при різних захворюваннях. Як правило, вона зникає при затримці подиху або пробі з фізичним навантаженням.

#### **Найбільш часті причини синусової аритмії:**

- 1) флуктуація (посилення/ослаблення) парасимпатичних впливів на серце;
- 2) порушення співвідношення симпатико-адреналових і парасимпатичних впливів на міокард;

- 3) коливання вмісту в крові газів ( $O_2$  і  $CO_2$ ), метаболітів (лактату, пірувату, жовчних кислот), дія ліків (наперстянки, опіатів, холіно- і симпатолітиків, холіно- і симпатоміметиків);
- 4) зміна холіно- і адренореактивних властивостей серця;
- 5) дія фізичних факторів безпосередньо на клітини СВ (травма, крововилив, новоутворення та ін.).

#### **Основні ЕКГ-ознаки синусової аритмії:**

1) зміна тривалості інтервалу RR (різниця між мінімальною і максимальною тривалістю інтервалу складає 10 % від середньої величини RR або коливання тривалості інтервалу RR більша (0,15 с);

2) водієм ритму є СВ: позитивний зубець P у відведенні I, II, aVF, V4-V6, негативний зубець P у відведенні aVR, однакова тривалість інтервалу PQ.

**Синдром слабкості синусового вузла (СССВ)** – (синдром брадикардії–тахікардії) – стан, при якому СВ втрачає здатність бути домінуючим водієм ритму під впливом ряду патологічних факторів.

Даний стан може бути постійним, транзиторним або рецидивуючим; може розвиватися поступово або раптово.

**Електрофізіологічні механізми СССВ** – порушення автоматизму СВ, особливо фаз реполяризації й спонтанної діастолічної деполяризації, і виникнення на цьому тлі гетеротопних (ектопічних) осередків ритмічної активності.

#### **Причини СССВ**

1. Розлад збалансованості симпатичних і парасимпатичних впливів на серце з переважанням останніх. Розвивається у пацієнтів з невротичними станами (психастенією, істерією), неправильним дозуванням лікарських засобів (антидепресантів,  $\beta$ -адреноблокаторів, антагоністів кальцію).

2. Порушення адрено- і холінореактивних властивостей клітин СВ. Частіше відбувається зниження їх адренореактивності й/або підвищення холінореактивності.

3. Прямі ушкоджуючі впливи на серце в ділянці СВ: ішемія, крововиливи, пухлини, травми, хірургічні травми в ділянці СВ, запальні процеси (міокардит), ендокринно-метаболічні кардіотоксичні порушення, кардіоміопатії.

#### **Показники гемодинаміки СССВ:**

1) синусова тахікардія й аналогічний період синусової аритмії можуть супроводжуватися збільшенням ХОК (за рахунок підвищення ЧСС) і незначним зростанням систолічного АГ;

2) синусова брадикардія й аналогічний період синусової аритмії можуть поєднуватися зі зниженням:

– величини серцевого викиду (при цьому ударний викид трохи збільшується через подовження діастолі й зростанням кровонаповнення камер серця);

– АТ й втратою свідомості (ішемія мозку при ЧСС 35 уд/хв і нижче);

3) припинення генерації імпульсів СВ (синдром зупинки СВ) більш ніж на 10–20 с викликає втрату свідомості і розвиток судом – синдром Морганьї–Адамса–Стокса).

#### **Патогенетична основа СССВ – ішемія мозку**

##### **Коронарний кровотік**

1. Значне зменшення серцевого викиду при вираженій брадикардії може обумовити падіння перфузійного тиску у вінцевих артеріях і розвиток коронарної недостатності.

2. Тривала й виражена синусова тахікардія, особливо при наявності коронаросклерозу може призвести до коронарної недостатності в результаті підвищення метаболічних потреб міокарда.

#### **Основні ЕКГ-ознаки СССУ (може бути одна або декілька з перерахованих):**

1) стійка синусова брадикардія або міграція водія ритму по передсердях, при пробі з фізичним навантаженням або атропіном відсутнє адекватне збільшення ЧСС;

2) періодичне зникнення синусового ритму і заміна його на короткий час іншими ектопічними ритмами;

3) синдром тахікардія–брадикардія (чергування періодів тахі- і брадикардії);

4) періодична поява синоатріальної блокади (зупинка СВ).

Синдром тахі-брадикардії: чергування прискореного передсердного ритму з ЧСС 83–90 уд/хв із надшлуночковими скороченнями, що вислизують, і брадикардією з ЧСС 46–52 уд/хв.

### **Патогенез і прояви ектопічних аритмій**

Зниження активності або припинення діяльності СВ у результаті його функціонального або органічного ушкодження створює умови для включення *автоматичних центрів другого й третього порядку*.

Ектопічний (стосовно СВ) осередок з його більш рідким ритмом приймає на себе функцію пейсмейкера. У зв'язку з цим порушення ритму такого типу мають назву **гетеротопних**, пасивних або таких, що заміщують СР, аритмій.

Ектопічні ритми виникають або внаслідок зниження автоматизму СВ або порушення проведення синусових імпульсів по провідній системі серця, або внаслідок підвищеної збудливості гетеротопних осередків. Залежно від цього виділяють два типи ектопічних ритмів.

**1. Активні, прискорені ектопічні ритми.** Прискорення ритму відбувається внаслідок підвищеної збудливості ектопічного осередку, він пригнічує СР. При цьому ЧСС більше, а інтервал RR менше, ніж при вихідному СР. До цих ритмів ставляться: екstrasистолія, пароксизмальна тахікардія, непароксизмальна тахікардія. Частіше вони виникають на тлі різних патологічних процесів (кардити, інтоксикації, СССВ, нейроендокринні дисфункції та ін.).

**2. Пасивні, повільні, заміщуючі ектопічні ритми.** Внаслідок зниження автоматизму СВ або порушення провідності починають функціонувати ектопічні центри II або III порядку. При цьому ЧСС менше, а інтервал RR більше, ніж при вихідному СР. Ці ритми виникають при ваготонії, СССВ, блокадах синусових імпульсів та ін.

Залежно від місця виникнення імпульсу розрізняють **передсердні, атріовентрикулярні й шлуночкові** ектопічні ритми або скорочення. У свою чергу вони можуть бути прискореними (активними) і заміщуючими (пасивними).

**Передсердний повільний ритм.** Ектопічний водій ритму перебуває, як правило, у лівому передсерді. На ЕКГ виявляються рідкісні (менш 70–80 за 1 хв) імпульси збудження. Передсердний повільний ритм спостерігається при неврозах, набутих (ревматичних) або вроджених вадах серця й кардіоміопатіях.

У передсердях розташовані ектопічні центри II порядку:

- 1) у верхній, середній і нижній частині лівого передсердя;
- 2) у верхній, середній і нижній частині правого передсердя;
- 3) у ділянці устя коронарного синуса (у нижній частині правого передсердя).

Хвиля збудження по передсердях йде незвичайним шляхом, тому змінюється форма, амплітуда та напрямок зубців Р на ЕКГ. Для нижньопередсердного ектопічного ритму характерні негативні зубці Р, тому що хвиля збудження, поширюється ретроградно (знизу догори).

### **Основні ЕКГ-ознаки передсердного ритму:**

1. Зубці Р деформовані, згладжені, двофазні або негативні у тих відведеннях, де повинні бути позитивними.
2. Інтервал PQ не змінений або помірно скорочений.
3. Комплекс QRST не змінений, інтервали RR однакові.
4. При ритмі коронарного синуса зубці Р негативні, а в II, III та aVF відведеннях загострені, інтервал PQ скорочений.

Передсердний повільний ритм спостерігається при неврозах, набутих (ревматичних) вадах серця, вроджених вадах серця, кардіоміопатіях.

**Атріовентрикулярний ритм (вузловий ритм)**– (АВ-ритм) спостерігається в тих випадках, коли імпульси у СВ або взагалі не виникають, або генеруються з меншою час-

тотою, чим у клітинах АВ-вузла. Джерелом ПД може бути верхня, середня або нижня частина АВ-вузла. Чим вища локалізація пейсмейкера, тим більше виражений його вплив і тим більша частота імпульсів, які ним генеруються.

Імпульс із АВ-з'єднання поширюється у двох напрямках: антеградно на шлуночки й ретроградно – на передсердя. Залежно від локалізації джерела збудження, швидкості й умов проведення імпульсу можливі два варіанти співвідношення зубця Р і комплексу QRS на ЕКГ.

#### **Основні ЕКГ-ознаки АВ-ритм:**

- 1) одночасне збудження шлуночків і передсердь; зубець Р відсутній, зливаючись з комплексом QRS, при цьому останній або деформується, або не змінюється;
- 2) збудження шлуночків передують збудженню передсердь, негативний зубець Р за комплексом QRS і нашаровується на сегмент Т (або на зубець Т);
- 3) інтервали RR однакові, ритм правильний, комплекси QRS не змінені.

#### **Міграція суправентрикулярного водія ритму**

Міграція ритму – це короткочасна періодична зміна водія РС. Найчастіше міграція (переміщення) водія ритму спостерігається по передсердях між СВ та АВ-вузлом. Це, як правило, відбувається при пригніченні автоматизму СВ в результаті підвищення впливів блукаючого нерва.

Імпульси збудження виходять послідовно в одному циклі – із СВ, у наступних циклах – з передсердь, далі – з АВ-з'єднання й знову – із СВ.

На відміну від «чистих» ектопічних ритмів при міграції водія РС провідна роль СВ тільки тимчасово пригнічується ектопічними водіями РС. Зміна водія РС може бути поступовою або раптовою. Міграція водія РС може спостерігатися у здорових осіб (досить часто у дітей) при ваготонії та при захворюваннях (кардити, інтоксикації, інфекції та ін.).

#### **Основні ЕКГ-ознаки міграції водія ритму серця**

- 1) головна ознака – зміна форми, амплітуди та спрямованості зубців Р від ніклу до циклу аж до відсутності Р (особливо у відведеннях aVF);
- 2) різна тривалість інтервалу PQ у серцевих циклах;
- 3) нерізка коливання тривалості серцевих циклів (інтервалів PR), оскільки ритм передсердних та АВ-циклів дещо рідший, ніж ритм синусових;
- 4) незмінені комплекси QRST.

**Ідіоventрикулярний шлуночковий ритм** розвивається як замісник при пригніченні активності центрів I і II порядку. Виникає в рідкісних випадках.

Імпульси генеруються в центрах автоматизму III порядку: у пучку Гіса, верхній частині міжшлуночкової перетинки, в одній із гілок пучка Гіса та їх розгалуженнях (ритм гілок пучка Гіса) і рідше – у волокнах мережі Пуркіньє. При цьому виникає повна АВ-дисоціація: передсердя і шлуночки збуджуються незалежно один від одного (*див. нижче*).

**Ідіоventрикулярний рідкий (шлуночковий) ритм** – гетеротопний ритм серця, при якому водій ритму розташований у міокарді шлуночків.

#### **Основні ЕКГ-ознаки шлуночкового ритму:**

1. Ритм передсердь синусовий. Зубці Р нашаровуються на різні ділянки серцевого циклу, тому відсутні перед комплексами QRS.
2. Комплекси QRS деформовані, поширені, нагадують зміни при блокадах гілок пучка Гіса, оскільки збудження спочатку охоплює той шлуночок, де знаходиться водій ритму, а потім повільно розповсюджується на протилежний шлуночок.
3. Ритм шлуночків правильний, інтервали RR однакові.

**Ідіоventрикулярний прискорений ритм серця** – ЧСС 60–120 за хвилину. Виникає при патологічній циркуляції збудження по міокарду шлуночків. Наявність трьох і більше шлуночкових комплексів із частотою 50–100 за хвилину розцінюють як прискорений ідіоventрикулярний ритм.

Прискорені ідіоventрикулярні ритми спостерігаються при термінальних станах. Вони можуть швидко трансформуватися у фібриляцію шлуночків.

### **Атріовентрикулярна дисоціація**

Атріовентрикулярна дисоціація (АВД) – це варіант ектопічного ритму з АВ-з'єднання з повною ретроградною АВ-блокадою.

#### **Основні ЕКГ-ознаки АВД:**

- 1) інтервали PP однакові, ритм передсердь правильний синусовий, зубці Р не змінені;
- 2) інтервали RR однакові, ритм скорочення шлуночків правильний атріовентрикулярний, комплекси QRS не змінені;
- 3) зубці Р нашаровуються на різні ділянки серцевого циклу;
- 4) шлуночки скорочуються частіше, ніж передсердя (інтервал RR < інтервалу PP), тому що автоматизм АВ-з'єднання вищий (на відміну від повної поперечної блокади).

**Дисоціація з інтерференцією.** Відбувається роз'єднання ритму передсердь і шлуночків. При цьому одночасно функціонують **два центри автоматизму:** передсердя скорочуються в синусовому або передсердному ектопічному (нотопному) ритмі, а шлуночки – в атріовентрикулярному або рідше в шлуночковому (гетеротопному) ритмі.

**«Вискакуючі» скорочення** – поява окремих (заміщуючих) скорочень серця під впливом імпульсів, що генеруються центрами автоматизму II або III порядку на тлі тимчасового зниження автоматичної функції СВ.

### **Аритмії в результаті порушення провідності**

Провідність – здатність кардіоміоцитів проводити збудження. Порушення проведення збудження проявляються різними серцевими блокадами або аритміями, що виникають у результаті механізму re-entry.

#### **Повторний вхід імпульсу**

Петля макро-re-entry виникає у додаткових провідних шляхах (при синдромі передчасного збудження шлуночків) або в АВ-з'єднанні. Для виникнення re-entry необхідні: 1) односпрямована блокада проведення імпульсу; 2) анатомічний або функціональний бар'єр для формування петлі re-entry. Крім того, розвиток re-entry характеризується уповільненням проведення імпульсу й коротким рефрактерним періодом.

#### **Види порушень провідності імпульсів у серці**

1. За зміною швидкості проведення імпульсу:
  - 1.1 Сповільнення, блокада.
  - 1.2 Прискорення.
2. За тривалістю порушення провідності:
  - 2.1 Тимчасове.
  - 2.2 Постійне.
3. За локалізацією порушення:
  - 3.1 Синоатріальне.
  - 3.2 Інтраатріальне.
  - 3.3 Атріовентрикулярне.
  - 3.4 Інтравентрикулярне.

**Порушення провідності за зміною швидкості проведення імпульсів** збудження підрозділяють на ті, що супроводжуються уповільненням і/або блокадою проведення імпульсів, і на ті, що супроводжуються прискоренням проведення збудження.

**Уповільнення й/або блокада проведення імпульсів** є наслідком функціональних або органічних змін у провідній системі серця.

#### **Причини:**

- 1) підвищення ефектів парасимпатичних впливів на серце й/або його холінореактивних властивостей; активація тонічних впливів **n. vagus** на міокард обумовлює істотне уповільнення швидкості хвилі збудження по провідній системі, особливо на рівні АВ-вузла;
- 2) безпосереднє ушкодження клітин провідної системи серця різними патогенними факторами, найчастіше це спостерігається при інфаркті міокарда, міокардитах, крововиливах, операційних (кардіохірургічних) травмах міокарда, пухлинах, рубцях, інтоксикації алкоголем,

нікотинном, медикаментами (препаратами наперстянки, антагоністами кальцію,  $\alpha$ -адреноблокаторами та ін.), дії бактеріальних токсинів (при дифтерії, скарлатині, черевному тифі), вірусній інфекції, порушенні трансмембранного розподілу іонів (найчастіше – гіперкаліємії).

### **Характеристика окремих видів аритмій**

#### **Синоатріальна блокада (СА-блокада)**

Гальмування або блокада передачі імпульсу збудження від СВ до передсердь обумовлює випадання окремих серцевих скорочень. У результаті спостерігається вповільнення частоти й порушення регулярності серцевих скорочень. Як припустимий варіант СА-блокада може спостерігатися у немовлят при галасі, занепокоєнні, під час нічного сну. У старшому віці виявляється у людей з високою лабільністю ВНС, однак найчастіше спостерігається при патології. Частіше зустрічаються неповні СА-блокади. При повній СА-блокаді на ЕКГ реєструються ектопічні заміщуючі скорочення з передсердь, АВ-з'єднання або з шлуночків.

#### **Основні ЕКГ-ознаки СА-блокади:**

- 1) періодичне випадіння окремих серцевих циклів (зубців Р і комплексів QRST) через 1, 2, 3 і більше нормальних циклів;
- 2) збільшення у момент випадіння серцевих циклів паузи між двома сусідніми зубцями Р або R у 2 рази (рідше у 3–4 рази) порівняно зі звичайними інтервалами PP або RR.

#### **Внутрішньопередсердна блокада**

У зв'язку з несиметричним розташуванням СВ стосовно передсердь їх збудження у нормі відбувається не водночас (спочатку правого й з деяким запізненням – лівого). Зростання гетерохронії збудження передсердь в умовах патології може привести до різного ступеня внутрішньопередсердного гальмування або блокади проведення синусових імпульсів. Частіше зустрічається неповна блокада.

#### **Основні ЕКГ-ознаки внутрішньопередсердної блокади:**

- 1) поширення зубця Р більше за 0,09 с у відведенні від кінцівок;
- 2) розщеплення (двогорбистість) зубця Р у відведеннях I, II, V<sub>5</sub>.

#### **Атріовентрикулярна блокада (АВ-блокада)**

АВ-блокада – це порушення проведення імпульсу з передсердь через АВ-вузол, пучок Гіса і його ніжки до шлуночків. Затримка проведення збудження може відбуватися на кожній з перерахованих ділянок, але у 85–90 % випадків вона локалізується у АВ-вузлі. АВ-блокада розвивається в результаті подовження рефракторного періоду після ПД клітин передсердя та АВ-системи.

**I ступінь АВ-блокади** – проходження імпульсу із затримкою, але шлуночкові комплекси не випадають. **II ступінь АВ-блокади** – затримка проведення імпульсу аж до випадіння шлуночкового комплексу. АВ-блокада I та II ступеня є неповною блокадою.

#### **Основні ЕКГ-ознаки неповної АВ-блокади:**

- 1) АВ-блокада I ст. – усі збудження з передсердь проводяться до шлуночків, але час проведення подовжений  $> 200$  мс;
- 2) АВ-блокада II ст. – не всі імпульси доходять до шлуночків;
- 3) АВ-блокада III ст. (повна) – імпульси з передсердь не доходять до шлуночків, передсердя й шлуночки працюють незалежно, при цьому замісний ритм шлуночків повільніший від ритму передсердь.

#### **Класифікація АВ-блокади залежно від місця блокади:**

- 1) проксимальна – на рівні АВ-вузла;
- 2) дистальна – нижче АВ-вузла; АВ-блокада I ст. може бути результатом порушення провідності в межах передсердя, АВ-вузла або рідко в пучку Гіса і волокнах Пуркінє; АВ-блокада II ст. типу Венкебаха майже завжди локалізована в межах АВ-вузла, а АВ-блокада II ст. II типу або запущена – нижче; АВ-блокада III ст. може бути проксимальною (в АВ-вузлі), або дистальною.

**Повна АВ-блокада (за старою термінологією АВ-блокада III ст.).** Відбувається повне роз'єднання ритму передсердь і шлуночків. Існують два джерела ритму: синусовий (або передсердний) зі своєю частотою та атріовентрикулярний (або шлуночковий) рідший (менш 90–70 за хвилину залежно від віку й місця джерела).

**Основні ЕКГ-ознаки повної АВ-блокади:**

- 1) інтервали PP однакові, зубці Р не змінені, нашаровуються на різні ділянки серцевого цикла;
- 2) комплекси QRS при АВ-ритмі зазвичай не змінені, при лівошлуночковому – поширені і деформовані;
- 3) інтервали RR подовжені, ритм шлуночків завжди рідший за ритм передсердь: інтервали PP < інтервалів RR (на відміну від АВД).

**Блокада ніжок пучка Гіса (внутрішньошлуночкові порушення проведення)**

Внутрішньошлуночкові блокади полягають у гальмуванні або блокаді поширення збудження по ніжках пучка Гіса і його розгалуженням по волокнах Пуркінє. Частіше спостерігається порушення проведення в одній ніжці пучка Гіса. Потім воно поширюється по неушкодженій системі ніжок пучка й тільки після цього до іншого шлуночка (головним чином через міжшлуночкову перетинку). Такий маршрут збудження обумовлює неодночасне, дискордантне скорочення шлуночків.

Якщо провідність повністю відсутня, говорять про **повну блокаду** або просто про блокаду (слово «повна» у висновку не пишеться). При частковому, уповільненому проведенні імпульсу збудження говорять про **неповну блокаду**.

**Загальні ЕКГ-ознаки блокади ніжок пучка Гіса:**

- 1) деформація комплексу QRS (зазубреність, М-подібна та інші форми розщеплення) найкраще виражена у правих або лівих грудних відведеннях;
- 2) поширення комплексу QRS;
- 3) дискордантність (різноспрямованість) найбільших зубців комплексів QRS у правих і лівих грудних відведеннях, а також у I і III стандартних;
- 4) дискордантність зубця Т та інтервалу ST по відношенню до найбільшого зубця комплексу QRS у лівих або правих грудних відведеннях.

**Розлади гемодинаміки**

Розлади гемодинаміки залежать від тривалості епізоду збудження, характеру основного захворювання й рівня ушкодження провідної системи серця.

1. Уповільнення або короткочасна блокада синусово-передсердного проведення обумовлює зменшення ХОК, зниження АТ, розвиток ішемії органів і тканин. Якщо блокада триває кілька хвилин і не супроводжується розвитком заміщуючого гетеротопного (вузлового або шлуночкового) ритму, то це веде до асистолії та загибелі пацієнта.

2. Порушення внутрішньопередсердного та внутрішньошлуночкового проведення збудження саме по собі істотно не змінює частоти й ритму серцевих скорочень. У зв'язку із цим системні гемодинамічні розлади визначаються основними захворюваннями серця (міокардитами, вадами клапанів, ІМ та ін.).

3. При повній АВ-блокаді порушення гемодинаміки обумовлені головним чином ступенем шлуночкової брадикардії та основною серцевою патологією. У результаті значної брадикардії часто відзначається застій венозної крові й зниження серцевого викиду.

4. Блокада проведення на будь-якому рівні провідної системи серця (частіше при повній АВ-блокаді) може ускладнитися розвитком **синдрому Морганьї–Адамса–Стокса**.

**Патогенетична основа синдрому:** значне зниження, аж до припинення, ефективної роботи серця. Клінічно синдром проявляється раптовою втратою свідомості, відсутністю пульсу й серцевих тонів. Можливі епілептиформні судоми. Триває напад звичайно 5–20 с, рідко 1–2 хв.

5. Коронарний кровоток знижується в тих випадках, коли є істотне падіння системного АТ. Останнє обумовлює зменшення перфузійного тиску у вінцевих артеріях серця

та може призвести до коронарної недостатності в результаті зниження доставки  $O_2$  і субстратів метаболізму до міокарда.

**Прискорення проведення збудження між передсерддями й шлуночками або окремими ділянками серця (синдром передчасного збудження шлуночків – ПЗШ).**

**Додаткові (які оминають АВ-вузол) шляхи проведення збудження.** У цьому випадку синусові імпульси надходять у шлуночки як за основним (атріовентрикулярним) шляхом, так і за додатковими пучками провідної тканини. За додатковими пучками збудження поширюється швидше і досягає шлуночків раніше за той же імпульс, що проходить через АВ-вузол. Таким чином, імпульс, що поширюється по додатковому пучку, передчасно активує частину шлуночків. Інша частина їх збуджується пізніше імпульсом, що проходить через АВ-вузол. Це і обумовлює розвиток тахікардії.

**Підвищена збудливість гетеротопних осередків.** Відповідно до теорії підвищеної збудливості, в міокарді шлуночків є ділянки, здатні до передчасного (випереджаючого) збудження. Ці ділянки можуть стати осередками гетеротопної ритмічної активності під впливом ряду факторів:

- 1) імпульсів збудження, що поширюються по провідній системі серця;
- 2) електричного або механічного подразнення (наприклад, при розтягненні міокарда надлишком крові, що припливає);
- 3) активації симпатико-адреналових впливів на серце.

#### **Клінічні прояви**

**Синдром Вольфа–Паркінсона–Уайта (синдром WPW).** Зміни на ЕКГ обумовлені наявністю додаткового аномального шляху проведення електричних імпульсів від передсердь до шлуночків – пучка Кента. Оскільки збудження проводиться в обхід АВ-вузла, адекватної затримки електричного імпульсу не відбувається. Люди із синдромом WPW мають схильність до нападів пароксизмальної тахікардії (50–80 %), мерехтіння або тріпотіння передсердь й/або шлуночків (20–30 %). Якщо в анамнезі пацієнта нападів тахікардії не відзначено, тоді говорять про **феномен WPV**. Синдром (феномен) WPW може мати постійний або транзиторний характер. Іноді в рамках синдрому WPW виділяють **синдром передзбудження шлуночків типу Махаймо** (наявність додаткових волокон Махайма), при якому на ЕКГ фіксують типову А-хвилю (дельта-хвилю), але немає явного скорочення PQ.

#### **ЕКГ-ознаки синдрому WPW:**

- 1) наявність А-хвилі, частіше на висхідній частині зубця R;
- 2) скорочення інтервалу PQ;
- 3) поширення і деформація комплексу QRS

#### **Синдром скороченого інтервалу PQ (синдром Клерка–Леві–Кристеско)**

В основі цього синдрому лежить наявність додаткового аномального шляху проведення електричного імпульсу між передсерддями та проксимальним відділом пучка Гіса – пучка Джеймса. Характерне передчасне збудження шлуночків, скорочення інтервалу PQ і збільшення ЧСС. Люди зі скороченим синдромом PQ мають схильність до нападів тахікардії.

#### **Основні ЕКГ-ознаки скороченого інтервалу PQ:**

- 1) скорочення інтервалу PQ при незмінених зубцях P (у випадку відсутності ектопічного ритму);
- 2) нормальний комплекс QRS.

Синдроми передчасного збудження шлуночків наразі розглядаються як фактори ризику синдрому раптової смерті у дітей раннього віку.

#### **Розлади гемодинаміки:**

- 1) зниження ударного та серцевого викидів, обумовлене зниженим наповненням камер серця кров'ю в умовах тахікардії, миготливої аритмії, тріпотіння передсердь;
- 2) падіння АТ, викликане зниженням серцевого викиду та ЗПСО;
- 3) коронарний кровотік, як правило, знижений більшою або меншою мірою, це загрожує розвитком коронарної недостатності.



## Комбіновані порушення ритму серця

Комбіновані порушення РС обумовлені сполученням змін властивостей збудливості, провідності та автоматизму.

**Збудливість** – це властивість клітин сприймати сигнал і реагувати на нього реакцією збудження. Збудливість серцевого м'яза виражається у здатності генерувати потенціал дії (ПД).

Властивість збудливості серця варто відрізняти від автоматизму, що полягає у спонтанній генерації імпульсів.

Властивість до збудливості мають як робочі (скорочувальні) кардіоміоцити, так і кардіоміоцити провідної системи. Збудливість лежить в основі поширення електричного імпульсу по серцю.

Збудливість серця описується законом «**все або нічого**». Це означає, що підпорогові подразники не ініціюють ПД, тоді як подразники граничної величини викликають максимальний по величині й швидкості поширення ПД. Збільшення сили подразнення (надпорогові величини) не змінюють характеристик ПД.

Збудливість кардіоміоцитів змінюється в окремі періоди серцевого циклу. Під час систоли вони не збуджуються, тобто рефрактерні до подразнення. Під час діастоли збудливість серцевих клітин відновлюється.

Існують два коротких інтервали серцевого циклу, коли збудливість міокарда підвищена: уразливий період і період наднормальної збудливості.

**Уразливий період** – термінальна частина фази реполяризації, компонент відносного рефрактерного періоду. В цей період величина порогового МП знижена, а збудливість підвищена. У зв'язку із цим навіть порівняно слабкі електричні імпульси й інші подразники можуть викликати збудження та аритмію. Цей період збігається з піком хвилі Т на ЕКГ і відповідає 3-й фазі реполяризації клітин.

**Період наднормальної збудливості** відбувається безпосередньо після закінчення відносного рефрактерного періоду, знаходиться на початку діастоли і збігається з хвилею U на ЕКГ. У цей період ПД можуть викликати навіть підпорогові імпульси.

### Причини комбінованих порушень РС:

- 1) функціональні розлади НС (неврози, стрес, ваготонія);
- 2) органічні ушкодження НС (пухлини мозку, травми черепа, порушення мозкового кровообігу);
- 3) ушкодження міокарда (дистрофії, міокардити, кардіосклероз, кардіоміопатії, ІМ);
- 4) порушення електролітного балансу (зміни вмісту в крові іонів калію, кальцію, магнію);
- 5) вплив токсичних речовин (окис вуглецю, бактеріальні токсини, нікотин, алкоголь тощо);
- 6) інтоксикація лікарськими засобами (антиаритмічні препарати, р-адреноміметики, серцеві глікозиди);
- 7) гіпоксемія (при СН, «легеневому серці»).

### Механізми виникнення комбінованих порушень РС

1. Аномальний автоматизм. Комбіновані механізми порушень РС характеризуються наявністю ектопічного центру, що генерує власний ритм, який захищений т. зв. блокадою входу.

2. Блокада входу – зона порушеної провідності, що перешкоджає пригніченню ектопічного осередку синусовими імпульсами. Таким чином, створюються умови для одночасного співіснування двох джерел активації серця – нормального (синусового) і працюючого в автономному режимі альтернативного (парасистолічного). Цей механізм проявляється парасистолією, яку необхідно відрізняти від екстрасистолії.

3. Постдеполяризаційна та тригерна активність.
4. Повторний вхід (re-entry) і круговий рух імпульсу.
5. Порушення провідності.

## **Види комбінованих аритмій**

Порушення ритму, обумовлені сполученням змін властивостей збудливості, провідності й автоматизму, підрозділяють на декілька груп.

1. Екстрасистолія: синусова, передсердна (надшлуночкова), із передсердно-шлуночкового вузла (вузлова, атріовентрикулярна), шлуночкова.

2. Пароксизмальна тахікардія (передсердна, із передсердно-шлуночкового з'єднання, шлуночкова, тріпотіння й мерехтіння передсердь).

3. Тріпотіння та мерехтіння шлуночків.

**Екстрасистолія** – це передчасне позачергове збудження й скорочення серця і його відділів. Імпульс збудження зазвичай виходить із різних ділянок провідної системи міокарда. Екстрасистолія – одне з найчастіших порушень РС й може зустрічатися як у здорових, так і при захворюваннях.

### **Основні причини екстрасистолії:**

1) органічні пошкодження серця (кардити, кардіосклероз, кардіоміопатії та ін.);

2) функціональні порушення (соматичні та інфекційні захворювання, синдром вегетативної дисфункції, метаболічні порушення міокарда та ін.).

При описі екстрасистол (ЕС) використовуються наступні поняття.

**Залежно від місця виникнення імпульсів для передчасних скорочень ЕС розподіляються на такі групи:**

1) передсердні;

2) з атріовентрикулярного з'єднання;

3) шлуночкові.

### **Залежно від кількості ЕС розрізняють:**

1) поодинокі ЕС;

2) численні ЕС (більше 5 за 1 хв);

3) групову екстрасистолію (якщо виникають 3 і більше ЕС поспіль).

### **Залежно від послідовності нормальних скорочень із ЕС:**

**Алоритмія** – певна послідовність чергування ЕС і нормальних скорочень:

*Бігемінії* – після кожного нормального скорочення з'являється ЕС.

*Тригемінія* – після кожних 2 нормальних скорочень з'являється ЕС або після кожного нормального скорочення з'являється дві ЕС поспіль.

*Квадригемінія* – після кожних 3 нормальних скорочень з'являється ЕС або після кожного нормального скорочення з'являється три ЕС поспіль та ін.

*Куплет* – виникнення двох ЕС поспіль.

*Пробіжки надшлуночкової тахікардії* – три і більше ЕС поспіль.

Між основними й екстрасистолічними скороченнями серця є фіксовані тимчасові взаємини, які проявляються на ЕКГ наявністю інтервалу зчеплення й компенсаторної паузи.

**Інтервал зчеплення** – передекстрасистолічний інтервал. Він вимірюється при передсердних ЕС від початку зубця Р основного ритму до початку зубця Р екстрасистоли; при атріовентрикулярній і шлуночкової екстрасистолії – від початку комплексу QRS основного ритму до початку комплексу QRS ЕС. Інтервал зчеплення вкорочений порівняно з інтервалом PP (RR) основного ритму.

**Компенсаторна пауза** – це інтервал від початку екстрасистолічного комплексу до початку наступного за ним серцевого циклу основного ритму. Він подовжений порівняно з інтервалом RR (PP) основного ритму. Розрізняють неповну й повну компенсаторну паузу.

**Неповна компенсаторна пауза** трохи більше за звичайний інтервал PP (RR) і відзначається при передсердних і з атріовентрикулярного з'єднання ЕС.

**Повна компенсаторна пауза** реєструється при шлуночкових ЕС: сума інтервалу зчеплення та компенсаторної паузи дорівнює подвоєному інтервалу RR основного ритму.

ЕС – з однаковим інтервалом зчеплення й однакової форми в одному ЕКГ-відведенні називаються **монотонними**. Вони виходять із одного ектопічного осередку.

При реєстрації ЕС, що відрізняються одна від одної за формою, з різними інтервалами зчеплення, говорять про **політопні ЕС**. Вони обумовлені функціонуванням декількох ектопічних осередків, що перебувають у різних ділянках провідної системи.

#### **Передсердна екстрасистолія**

##### **Основні ЕКГ-ознаки передсердної екстрасистолії:**

1) передчасна позачергова поява екстрасистолічного зубця **P** і наступного незміненого комплексу **QRST**;

2) деформація і/або зміна полярності зубця **P**;

3) неповна компенсаторна пауза

#### **Шлуночкова екстрасистолія**

##### **Основні ЕКГ-ознаки шлуночкової екстрасистолії**

1. Передчасна позачергова поява екстрасистолічного зміненого шлуночкового комплексу **QRST**.

2. Відсутність зубця **P**.

3. Значне поширення і деформація екстрасистолічного комплексу **QRS**, збільшення його вольтажу.

4. Сегмент **ST** і зубець **T** екстрасистоли розташовані дискордантно напрямку основного зубця комплексу **QRS**, сегмент **ST** може взагалі бути відсутнім.

5. Повна компенсаторна пауза.

**Парасистолія** – особливий різновид ектопічного ритму з активним гетеротопним осередком збудження, що функціонує незалежно від основного **ВР**, при цьому обидва водії ритму захищені від впливу один на одного, й кожний з них приводить до збудження передсердь, шлуночків, або усього серця.

##### **Основні ЕКГ-ознаки парасистолії:**

1. Реєструються два ритми, незалежні один від іншого.

2. Ектопічний ритм нагадує ЕС, однак відстань від нормального комплексу до ЕС весь час змінюється.

3. ЕС виникають одна за іншою через різні відрізки часу, тому що парасистолічні вогнища мають блокаду виходу.

**Пароксизмальна тахікардія (ПТ)** – це нападopodobне різке почастишання серцевих скорочень тривалістю від декількох секунд до декількох годин або навіть діб.

Про пароксизм тахікардії говорять, коли число ектопічних імпульсів перевищує 3–5, а частота їх коливається від 160 до 220 за хвилину (при розташуванні гетеротопного осередку в передсерді) або від 140 до 200 за хвилину (при розташуванні в шлуночках).

Напад починається й закінчується, як правило, раптово, після чого на ЕКГ реєструється компенсаторна пауза. Напади ПТ можуть повторюватися. РС при ПТ у більшості випадків правильний. Це стан можна розглядати як «екстрасистолічний ритм» – багаторазово повторювані ЕС, тому що механізми екстрасистолії та ПТ аналогічні.

Імпульси збудження виходять із ектопічного осередку, що може бути розташований у будь-якій ділянці провідної системи: у передсердях (**передсердна форма ПТ**), АВ-з'єднанні (**атріовентрикулярна форма ПТ**) або в шлуночках (**шлуночкова форма ПТ**). Рідше відзначається **синусова ПТ**. Передсердну та АВ-форми ПТ часто складно розрізнити і тоді говорять про **суправентрикулярну ПТ** – для неї характерні «вузькі» комплекси **QRS** незміненої форми. Відмінністю **шлуночкової ПТ** є деформація й розширення комплексів **QRS** («широкі» комплекси)

##### **Основні ЕКГ-ознаки суправентрикулярної ПТ:**

1) збільшення ЧСС від 160 до 250 уд/хв (у дітей до 1 року до 350 уд/хв);

2) інтервали **RR** скорочені, але стабільні, тобто зберігається правильний ритм;

3) зубці **P** не змінені (якщо ектопічне джерело знаходиться поруч з СВ) або деформовані, двофазні, негативні (при більш низькому розташуванні ектопічного вогнища);

4) комплекси **QRS** не змінені, «вузькі»; кількість зубців **P** і комплексів **QRS** однакова, зубці **P** нашаровуються на зубці **T** і деформують їх.

### **Основні ЕКГ-ознаки шлуночкової ПТ:**

- 1) ЧСС від 140 до 220 уд/хв;
- 2) комплекси QRS деформовані, «широкі» з дискордантним розташуванням сегмента ST і зубця Т (нагадує шлуночкову ЕС);
- 3) інтервали RR скорочені, але зберігається правильний ритм;
- 4) число комплексів QRS більше числа зубців Р;
- 5) зубці Р нашаровуються на різні ділянки серцевого циклу, тому виявлення зубців Р ускладнене або неможливе.

### **Тремтіння передсердь**

Ектопічні імпульси в передсердях виникають із дуже великою частотою (до 200–400, а в дітей навіть до 500 скорочень за хвилину) і має місце дія кругової хвилі. У таких умовах кровообіг може підтримуватися розвитком фізіологічної («захисної») АВ-блокади, коли в шлуночки проходить лише частина імпульсів із передсердь (кожен другий–четвертий передсердний імпульс), оскільки функціональні особливості АВ-вузла такі, що він здатний проводити звичайно не більше 200–250 імпульсів за хвилину.

### **Основні ЕКГ-ознаки тремтіння передсердь:**

- 1) наявність замість зубців Р частих регулярних хвиль, які позначають буквою F (від англ. *flutter* – тріпотіння); вони мають характерну пилкоподібну форму (відведення II, III, aVF, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>) досить великої амплітуди і ширини;
- 2) кожному комплексу QRS передують певна (частіше постійна) кількість передсердних хвиль F (2:1, 3:1, 4:1 та ін.);
- 3) шлуночкові комплекси QRS не змінені, ритм правильний.

При мерехтінні передсердь від великої кругової хвилі (або від декількох осередків збудження) відходить безліч малих кругових хвиль, при цьому передсердя не скорочуються як єдине ціле, а в них виникають посмикування окремих м'язових волокон. Велика кількість імпульсів (400–800 за 1 хв) не може пройти через АВ-з'єднання, тому число скорочень шлуночків значно менше (60–150) і скорочуються вони аритмічно.

### **Основні ЕКГ-ознаки мерехтіння передсердь:**

- 1) наявність протягом усього серцевого циклу замість зубців Р безладних передсердних хвиль, позначених буквою f (від англ. *fibrillation* – фібриляція), що мають різну форму і амплітуду, краще реєструються у відведеннях II, III, aVF, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>;
- 2) нерегулярність шлуночкових комплексів QRS – неправильний шлуночковий ритм (різні за тривалістю інтервали RR);
- 3) шлуночкові комплекси QRS зазвичай не змінені;
- 4) за кількістю скорочень шлуночків виділяють тахіаритмічну форму MA (100 і більше за 1 хв) і брадіаритмічну (менше 70 за 1 хв).

### **Тремтіння та мерехтіння шлуночків**

Тремтіння шлуночків проявляється високою частотою імпульсів збудження і, як правило, скорочень серця правильного ритму (шлуночків – 150–300 за хвилину). Характеризується відсутністю діастолічної паузи та поверхневими, гемодинамічно неефективними скороченнями міокарда.

Мерехтіння (фібриляція) шлуночків розвивається при частоті ектопічних імпульсів більше 300–500 за хвилину. При такій частоті збудження клітини міокарда не можуть відповісти синхронним, координованим скороченням, що охоплює весь міокард. Окремі волокна або мікроділянки серця скорочуються безладно в міру їх виходу із рефрактерного періоду.

Мерехтіння (фібриляція) шлуночків супроводжується припиненням ефективної насосної функції серця.

Тремтіння та мерехтіння шлуночків можна зареєструвати в термінальних станах при важких захворюваннях.

### **Основні ЕКГ-ознаки тремтіння та мерехтіння шлуночків:**

1) при тремтінні шлуночків реєструються часті (до 200–300 за хвилину) регулярні, однакові за формою і висотою хвилі, що нагадують синусоїдальну криву; це комплекси QRS і зубці Т, що злилися між собою;

2) при мерехтінні (фібриляції) шлуночків реєструються часті (до 200–500 за хвилину), але нерегулярні хвилі, що відрізняються одна від одної різною формою та амплітудою; хвилі поступово згасають, переходячи в асистолію.

### **Порушення в міокарді при аритміях**

Розвитку пароксизмальної тахікардії, тріпотінню й фібриляції передують порушення метаболізму в міокарді. Ступінь і сполучення цих порушень при різних видах аритмій різні.

#### **Збільшення позаклітинної концентрації іонів**

#### **Аритмогенні ефекти збільшення позаклітинного вмісту $K^+$**

1. Зменшення величини потенціалу спокою.
2. Зниження порога збудливості кардіоміоцитів.
3. Виникнення електричного струму (імпульсу) ушкодження в мікроділянках міокарда.
4. Уповільнення проведення імпульсу збудження.
5. Укорочення рефрактерного періоду.
6. Збільшення періоду аритмогенної уразливості.

Перераховані аритмогенні ефекти супроводжуються розвитком різних видів аритмій, включаючи пароксизми тахікардії та фібриляцію шлуночків. Так, при коронарогенній ішемії міокарда позаклітинний вміст  $K^+$  збільшується майже в 2 рази вже протягом перших 10 с.

#### **Зниження рН у клітинах міокарда та міжклітинній рідині**

#### **Основні причини**

1. Активація анаеробного гліколізу. Це приводить до накопичення надлишку молочної кислоти у кардіоміоцитах, а також в інтерстиціальній рідині та до розвитку ацидозу. Лактат-ацидоз при ішемії міокарда в результаті коронарної недостатності розвивається вже протягом декількох секунд після зниження коронарного кровотоку.

2. Гальмування процесів аеробного тканинного дихання. Закономірно спостерігається при коронарній недостатності у зв'язку з дефіцитом  $O_2$  і субстратів обміну речовин.

3. Аритмогенні ефекти надлишку іонів  $Na^+$  у міокарді досить подібні з такими при збільшенні концентрації іонів  $K^+$  в інтерстиції. Однак виразність цих ефектів менша.

#### **Збільшення концентрації цАМФ у клітинах міокарда**

#### **Основні причини**

1. Активація аденілатциклази. Спостерігається при впливі багатьох факторів, провідним серед них є катехоламіни (КА). Значне збільшення вмісту адреналіну та норадреналіну в міокарді супроводжується активацією аденілатциклази та збільшенням рівня цАМФ.

2. Пригнічення активності фосфодіестераз, що руйнують цАМФ. Спостерігається при ішемії міокарда, міокардитах, кардіоміопатіях.

3. Аритмогенні ефекти надлишку цАМФ реалізуються внаслідок стимуляції під впливом цАМФ, т. зв. **повільного вхідного кальцієвого току**.

4. ПД при цьому розвивається за рахунок повільного транспорту  $Ca^{2+}$  через мембрану клітин міокарда та характеризується малою швидкістю наростання деполяризації. Останнє обумовлює вповільнення проведення збудження по серцю. Висока концентрація внутрішньоклітинного цАМФ стимулює повільний кальцієвий струм і створює тим самим умови для формування гетеротопних осередків ритмічної активності. Про важливу аритмогенну роль повільної кальцієвої відповіді, стимульованої цАМФ, свідчить факт зменшення частоти аритмій при блокаді входу  $Ca^{2+}$  у клітку антагоністами кальцію (верапамілом, ніфедипіном та ін.).

#### **Підвищення вмісту вищих жирних кислот (ВЖК) у клітинах міокарда**

#### **Основні причини:**

- 1) збільшення вмісту КА у міокарді (вони мають виражену ліполітичну активність);

- 2) ішемія міокарда (характеризується зростанням вмісту КА у міокарді та активацією ліполізу), підвищення захоплення ВЖК ушкодженими кардіоміоцитами (обумовлено альтерацією мембран кардіоміоцитів і збільшенням їхньої проникності, у т. ч. для ВЖК);
- 3) активація гідролізу мембранних фосфоліпідів (наприклад, під дією КА і  $\text{Ca}^{2+}$ ).

### **Аритмогенні ефекти**

1. Роз'єднання процесів окислювання та фосфорилування. Це приводить до потенціювання дефіциту АТФ і виходу іонів  $\text{K}^+$  у міжклітинну рідину (механізми розвитку аритмій під впливом гіперкаліємії розглянуті вище).

2. Пригнічення ресинтезу АТФ у процесі гліколізу. Викликано тим, що АТФ гліколітичного походження використовується катіонними насосами при формуванні МП, а також при розвитку ПД. Дефіцит АТФ порушує мембранний електрогенез, що неминуче приводить до появи аритмій.

### **Електрофізіологічні механізми аритмій серця**

У якості провідних електрофізіологічних механізмів розвитку ЕС, пароксизмальної тахікардії, тріпотіння та фібриляції передсердь і шлуночків серця виділяють циркуляцію імпульсу збудження по замкненому контуру (зворотного ходу збудження, циркуляції збудження, re-entry) і аномальний автоматизм.

#### **Циркуляція збудження по замкненому контуру**

Циркуляція збудження розвивається на базі феноменів ретроградного проведення й подовжньої дисоціації.

**Ретроградне проведення.** Уповільнення або блокада проведення імпульсу збудження в одному напрямку (антероградному) сполучається з можливістю проведення його іншому (ретроградному). Така ситуація складається звичайно в мікроділянці на периферії провідної системи, а також у зонах контактів волокон Пуркінє з робочими кардіоміоцитами.

**Подовжня дисоціація проведення імпульсу.** Цей феномен розвивається в ділянках із паралельним ходом волокон провідної системи та наявністю між ними анастомозів. Умовами його виникнення є блокада проведення імпульсу в одному будь-якому волокну й уповільненій провідності в іншому.

Типова ситуація розвитку циркуляції збудження на базі феномену подовжньої дисоціації полягає в наступному: синусовий імпульс не може поширюватися антероградно по **волокну А** у зв'язку з наявністю в ньому блокади проведення. Збудження рухається по **волокну Б**. Із нього по анастомозах імпульс може пройти в дистальну ділянку **волокна А** і, поширюючись у ретроградному напрямку через блоковану ділянку, активувати проксимальну частину **волокна А**. Потім по міжклітинних анастомозах збудження знову попадає у **волокно Б**, що перебуває в стані спокою. Цей процес може бути однократним або повторюватися багаторазово, забезпечуючи тривалу циркуляцію збудження.

Описаний феномен характерний для **механізму re-entry** в АВ-вузлі, пучку Гіса, його ніжках та їхніх розгалуженнях.

Якщо імпульс збудження циркулює навколо великих анатомічних перешкод (навколо зони ішемії, ІМ, рубцевої тканини, по тканині навколо отворів порожнистих вен), то говорять про контур і феномен макроциркуляції (**макро-re-entry**); якщо по волокнах провідної системи або міоцитах без анатомічної перешкоди та мікромасштабу, то цей контур і феномен позначають як мікроциркуляція (мікро-re-entry).

#### **Аномальний й автоматизм**

##### **Особливості аномального автоматизму**

1. Здатність аномального автоматизму зберігатися (не пригнічуватися) при роботі водія ритму з більш високою частотою генерації імпульсів збудження. Саме тому аномальний ритм може «підкоряти» ритм нормального пейсмейкера серця, у т. ч. в умовах короткочасного уповільнення ритму нормального пейсмейкера (заміщуюча активність).

2. Формування автоматизму в робочих кардіоміоцитах, у т. ч. при частковій їхній деполяризації.

3. Збереження або наростання аномального автоматизму при високочастотному електричному подразненні міокарда (нормальний автоматизм у цих умовах пригнічується).

#### **Види аномального автоматизму**

Тригерна активність (від англ. *trigger* – спусковий гачок, що призводить до руху) – домінуюча ритмічна активність пейсмейкера, яка виникає в результаті постдеполяризації. При цьому пейсмейкер може розташовуватися як у СВ, так і поза ним.

1. Тригерна активність формується на основі **попереднього ПД** у випадку, якщо МП постдеполяризації досягає порогового діапазону.

2. Тригерна активність розвивається **під час періоду реполяризації** (2-а та 3-я фази ПД) і в **завершальній фазі ПД** (у 4-й). Відповідно до цього виділяють **ранню** та **затриману** постдеполяризацію.

#### **Феномен постдеполяризації мембрани**

Описані механізми (re-entry та аномального автоматизму) можуть лежати в основі формування одиночного імпульсу й обумовити виникнення екстрасистоли. При наявності умов для повторного виникнення екстрасистол можлива генерація серії імпульсів, що призводять до розвитку пароксизмальної тахікардії, тріпотіння або фібриляції передсердь і шлуночків.

Дата	Бал	Підпис викладача

### **КОРОНАРОГЕННІ УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА. КОРОНАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ. ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ. ІНФАРКТ МІОКАРДА. КАРДІОГЕННИЙ ШОК**

**Актуальність теми.** Серцева недостатність внаслідок порушення коронарного кровотоку – одна з частих причин втрати працездатності, інвалідизації та смерті пацієнтів. Знання етіології і патогенезу коронарної недостатності необхідні для успішної практичної діяльності лікаря, оскільки вона виникає внаслідок різних причин і механізмів та має величезні ризики щодо таких небезпечних ускладнень, як інфаркт міокарда та кардіогенний шок. У зв'язку з цим знання причин та механізмів даної патології буде сприяти розвитку клінічного мислення, вибору раціональних підходів до лікування кожного конкретного хворого.

Загальна мета – вміти характеризувати коронарогенні ушкодження міокарда, пояснювати основні причини і механізми розвитку коронарної недостатності, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда.

#### **Для цього необхідно вміти (конкретні цілі):**

1. Розкрити сутність поняття «коронарна недостатність».
2. Класифікувати причини і механізми розвитку коронарної недостатності.
3. Визначати основні прояви коронарної недостатності, пояснювати причини та механізми їх виникнення та розвитку.

#### **Необхідні для реалізації мети навчання базові знання-навики**

##### **Вміти:**

1. Пояснити механізм серцевих скорочень.
2. Пояснити роль кардіальних і екстракардіальних механізмів у регуляції роботи серця.
3. Інтерпретувати основні показники роботи серця.
4. Пояснити вплив зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) і величини ударного об'єму (УО) на ефективність роботи серця.

#### **ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Коронарогенні ушкодження серця.
2. Коронарна недостатність. Визначення поняття. Причини. Реперфузія міокарда.
3. Оборотні та необоротні порушення коронарного кровотоку.
4. Ішемічна хвороба серця. Причини. Патогенез. Класифікація.
5. Інфаркт міокарда. Причини. Патогенез. Класифікація. Клінічні прояви. Діагностичні критерії.
6. Кардіогенний шок. Причини. Патогенез. Клінічні прояви. Діагностичні критерії.

## ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

### КОРОНАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ

Коронарна недостатність – типова форма патології серця, що характеризується перевищенням потреби міокарда в кисні і субстратах метаболізму над їх припливом по коронарних артеріях, а також порушенням відтоку від міокарда продуктів обміну речовин, БАВ, іонів та інших агентів.

**Провідний патогенетичний фактор коронарної недостатності** – ішемія міокарда. Клінічно коронарна недостатність проявляється як **ішемічна хвороба серця (ІХС)**. При пошкодженні вінцевих артерій може розвинути стенокардія, інфаркт міокарда (ІМ), раптова серцева смерть.

#### **Причини коронарної недостатності**

Численні стани й фактори, здатні спричинити коронарну недостатність, розділяють на коронарогенні й некоронарогенні та поєднують у три основні, як правило, взаємозалежні групи.

1. Коронарогенні причини коронарної недостатності: що зменшують й/або припиняють приплив крові до міокарда по коронарних артеріях.

2. Некоронарогенні причини коронарної недостатності:

2.1. Підвищена витрата міокардом  $O_2$  й/або субстратів обміну речовин.

2.2. Зниження вмісту  $O_2$  й/або субстратів обміну речовин у крові та міокарді.

#### **Фактори, що зменшують й/або припиняють приплив крові до міокарда по коронарних артеріях**

Фактори, що призводять до **абсолютного зниження припливу** крові до міокарда по коронарних артеріях (у клініці вони зустрічаються найбільш часто): атеросклеротичне ушкодження коронарних артерій, агрегація формених елементів крові, спазм коронарних артерій, зменшення припливу крові до серця й зниження перфузійного тиску в коронарних артеріях.

#### **Атеросклеротичне пошкодження коронарних артерій**

У 92 % пацієнтів зі стенокардією на коронароангіограмах виявляються значні локальні звуження просвіту як мінімум однієї з вінцевих артерій серця.

#### **Агрегація формених елементів крові**

Агрегації формених елементів крові (головним чином еритроцитів і тромбоцитів) і утворенню тромбів у вінцевих артеріях серця значною мірою сприяють:

- 1) атеросклеротичні зміни в стінках судин;
- 2) турбулентний характер кровотока у вінцевих судинах;
- 3) підвищення вмісту й активності факторів системи згортання крові, що вивільнюються з ушкоджених клітин крові й судинної стінки.

Зазначені фактори додатково стимулюють агрегацію та адгезію тромбоцитів, еритроцитів і лейкоцитів, вивільнення з них БАВ, що потенціюють, у свою чергу, клітинну агрегацію й тромбоутворення як у просвіті, так і на внутрішній поверхні коронарних артерій.

#### **Спазм коронарних артерій**

Розвиток коронарної недостатності в результаті судинного спазму доведено ангіографічними дослідженнями. Вирішальне значення в розвитку коронароспазму мають **катехоламіни (КА)**. Значне збільшення їхнього вмісту в крові або підвищення адренореактивних властивостей судин міокарда, як правило, супроводжується всіма клінічними, електрокардіографічними й біохімічними змінами, властивими стенокардії.

Аргументи на користь **симпатергічного (катехоламінового) механізму спазму артеріол** при коронарній недостатності:

- 1) розвиток епізодів коронарної недостатності при стресових ситуаціях;
- 2) часті напади стенокардії при феохромоцитомі;
- 3) розвиток коронарної недостатності при внутрішньоартеріальному введенні адреналіну;
- 4) підвищення вмісту КА у крові до й на висоті епізоду коронарної недостатності.



Доведене також істотне значення в розвитку коронароспазму тромбоксану  $A_2$ , простагландину  $F_{2a}$ , а також лейкотрієнів  $C_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$ .

У реальному житті коронарна недостатність є результатом дії **комплексу взаємозалежних факторів**:

1) скорочення гладком'язових клітин коронарних артерій і зменшення їхнього просвіту під впливом КА, тромбоксану  $A_2$ ,  $PGF_{2a}$  та інших вазоконстрикторів;

2) зменшення внутрішнього діаметра просвіту коронарних артерій у результаті стовщення їхньої стінки (за рахунок атеросклеротичних змін, гіпертрофії м'язової оболонки, фіброзних змін, набряку та ін.);

3) звуження й закриття просвіту судини агрегатами формених елементів крові.

**Зменшення припливу крові до серця й зниження перфузійного тиску в коронарних артеріях**

До зменшення припливу крові до серця й зниження у зв'язку із цим перфузійного тиску в коронарних артеріях призводять:

1) значна браді- або тахікардія;

2) тремтіння та мерехтіння передсердь й/або шлуночків серця;

3) недостатність аортальних клапанів;

4) гостра артеріальна гіпотензія;

5) стиснення коронарних артерій серця (пухлиною, рубцем, стороннім предметом).

### **Збільшення споживання міокардом кисню**

**Істотне підвищення в серці рівня КА** (наприклад, при стресі або феохромоцитомі). Надлишок КА в міокарді обумовлює розвиток їх **кардіотоксичного ефекту (ушкодження міокарда)**.

Механізми кардіотоксичного ефекту КА

1. Надмірне підвищення витрати  $O_2$  і субстратів метаболізму міокардом. Останнє пов'язане з позитивним хроно- та інотропним ефектами КА й значним зростанням у зв'язку із цим функції серця.

2. Зниження ефективності ресинтезу АТФ та у зв'язку із цим витрати  $O_2$  і субстратів окислювання. Останнє викликане:

– ушкодженням мембранного апарату кардіоміоцитів (насамперед плазматичної мембрани, мітохондрій);

– інактивацією ферментів тканинного дихання, гліколізу, пентозофосфатного шунта; при цьому мембрани й ферменти альтеруються вільними радикалами, продуктами порушеного метаболізму та ПОЛ (їхнє утворення стимулюють КА і активовані гідролази лізосом), роз'єднанням окисного фосфорилування надлишком ВЖК та іонів під впливом КА.

3. Зменшення (порівняно з необхідним) величини коронарного кровообігу. Це є результатом:

– скорочення (в умовах катехоламінової тахікардії) діастолі, протягом якої приплив крові до міокарда максимальний,

– підвищення напруження міокарда та здавлювання у зв'язку із цим коронарних судин, посилення агрегації клітин крові у просвіті мікросудин.

У цілому розвиток коронарної недостатності при надмірній активації САС характеризується як збільшенням витрати гіперфункціонуючим міокардом  $O_2$  і метаболітів, так й обмеженням їхнього припливу до міокарда по коронарних артеріях.

**Значне зростання роботи серця.** Часто є наслідком надмірного фізичного навантаження, тривалої тахікардії, гострої артеріальної гіпертензії, вираженої гемоконцентрації, значної гіперволемії. Важливо, що надмірне збільшення роботи серця, а також причини, що викликали її, як правило, одночасно приводять і до активації САС. Останнє супроводжується вивільненням надлишку КА та реалізацією їх кардіотоксичної дії.

### Зниження вмісту кисню в крові та клітинах міокарда

Стани, що призводять до значного зниження вмісту в крові та клітинах міокарда  $O_2$  й/або субстратів обміну речовин: загальна гіпоксія, що призводить до дефіциту  $O_2$  в кардіоміоцитах та цукровий діабет, що призводить до дефіциту глюкози в кардіоміоцитах.

Обидва ці стани є причинами розвитку коронарної недостатності.

#### Ушкодження серця при коронарній недостатності

Дефіцит  $O_2$  і субстратів обміну речовин у міокарді, а також порушення відтоку продуктів порушеного метаболізму, іонів, БАР в умовах коронарної недостатності призводять до включення ряду типових механізмів ушкодження міокарда (рис. 1).

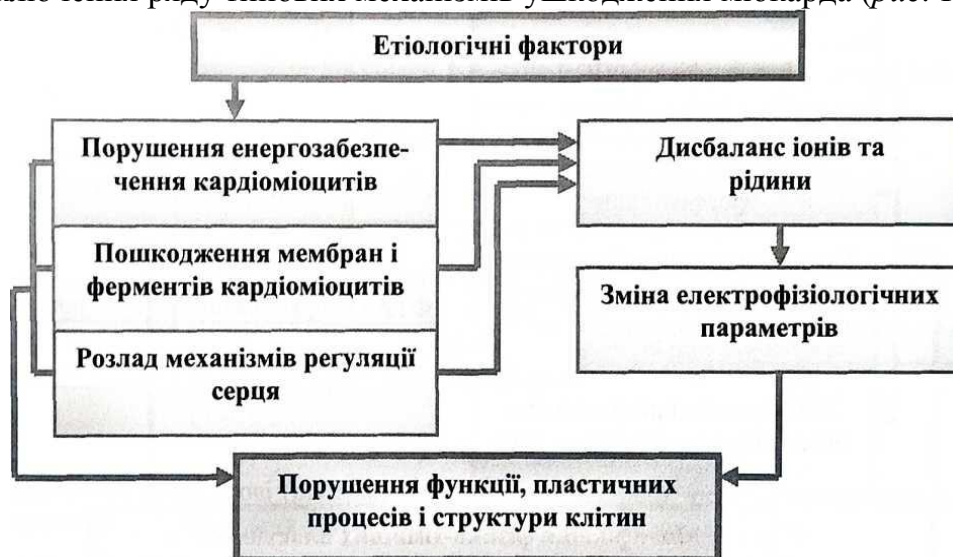


Рис. 16. Механізми ушкодження серця при коронарній недостатності

Механізми альтерації клітин (розлад енергетичного забезпечення кардіоміоцитів, ушкодження їхніх мембран і ферментів, дисбаланс іонів і рідини, зміна механізмів регуляції серцевої діяльності) реалізуються як у зоні ішемії, так і за її межами (меншою мірою).

#### Механізми розладів енергозабезпечення кардіоміоцитів при коронарній недостатності

В аеробних умовах **основними субстратами** для синтезу АТФ є жирні кислоти (65–70 %), глюкоза (15–20 %) і молочна кислота (МК) (10–15 %). Роль амінокислот, кетонівих тіл і пірувату в енергозабезпеченні міокарда порівняно невелика.

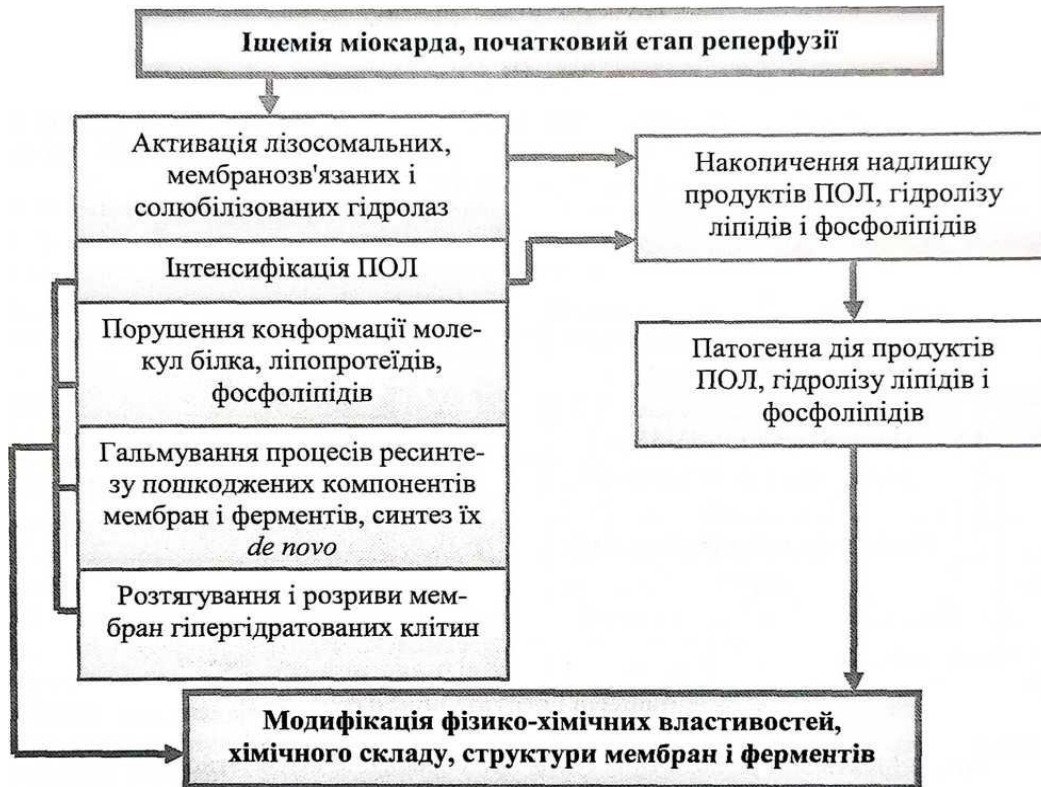
#### В умовах наростаючої ішемії:

1. У міокарді розвивається виснаження пов'язаного з міоглобіном резерву  $O_2$  і зниження інтенсивності окисного фосфорилування.
2. У результаті зазначених змін у кардіоміоцитах зменшується вміст АТФ і креатинфосфату.
3. Порушення аеробного синтезу АТФ приводить до активації гліколізу й накопиченню в міокарді МК. Одночасно швидко зменшуються запаси глікогену.
4. Активація гліколітичного метаболізму вуглеводів обумовлює розвиток ацидозу.
5. Розвиток внутрішньо- і позаклітинного ацидозу істотно змінює проникність мембран для метаболітів й іонів, пригнічує активність ферментів енергозабезпечення, синтезу клітинних структур, транспорту субстратів метаболізму та катіонів.

У віддалених від зони ішемії ділянках серця процеси енергетичного забезпечення міокарда страждають значно меншою мірою.

**Наслідки розладів процесів енергозабезпечення кардіоміоцитів:** зниження скорочувальної функції міокарда, порушення кровообігу в органах і тканинах, розвиток серцевих аритмій, порушення РС нерідко стають причиною раптової смерті пацієнта з коронарною недостатністю.

**Ушкодження мембран і ферментів кардіоцитів.** Основні механізми ушкодження клітинних мембран і ферментів наведені на *рис. 17*.



**Рис. 17.** Механізми ушкодження мембран і ферментів клітин при коронарній недостатності

#### **Дисбаланс іонів і рідини при коронарній недостатності**

1. Загальний вміст іонів у клітинах ішемізованого міокарда істотно зростає.
2. Збільшення концентрації  $K^+$  поза клітинами.
3. Збільшення концентрації  $Na^+$  і  $Ca^{2+}$  у клітинах.
4. Накопичення рідини у клітинах.

#### **Наслідки дисбалансу іонів і рідини в міокарді при коронарній недостатності.**

Дисбаланс іонів і рідини викликає порушення ряду фундаментальних процесів (насамперед електрогенезу й скорочувальних характеристик), що відбуваються у клітинах міокарда. При ішемії міокарда страждають всі процеси мембранного електрогенезу: **збудливість клітин міокарда, автоматизм ритмогенезу й проведення імпульсів збудження.** У зв'язку з істотними відхиленнями трансмембранного електрогенезу розвиваються **порушення РС.**

#### **Розлади механізмів регуляції серцевої діяльності**

Коронарна недостатність характеризується **стадійними змінами активності симпатичного й парасимпатичного механізмів регуляції.**

**На початковому етапі ішемії міокарда,** як правило, спостерігається значна активація САС. Це супроводжується збільшенням вмісту в міокарді НА й особливо адреналіну. Внаслідок цього розвивається тахікардія, збільшується величина хвилинного об'єму крові ХОК, який, зазвичай, знижується відразу після початку епізоду коронарної недостатності. Паралельно із цим можуть підсилюватися й парасимпатичні впливи (про що свідчить збільшення в міокарді вмісту ацетилхоліну (АХ), але ступінь їхнього посилення менший, ніж симпатичних.

**На більш пізніх термінах коронарної недостатності** (через кілька десятків хвилин, іноді – годин) нерідко реєструється зменшення в міокарді вмісту норадреналіну (НА) й збереження підвищеного рівня АХ. Одночасно відзначаються брадикардія, зниження величини ХОК, швидкості скорочення й розслаблення міокарда.

В умовах коронарної недостатності (особливо при тривалій ішемії та на початковому етапі реперфузії міокарда) розвивається феномен **гормононейромедіаторної дисоціації КА** (співвідношення нейромедіатора НА та гормону адреналіну). Цей феномен характеризується значним збільшенням в ішемізованому міокарді концентрації адреналіну та реалізацією його кардіотоксичних ефектів, одночасним зменшенням вмісту НА. Також він супроводжується потенціюванням ішемічного та реперфузійного ушкодження міокарда.

Таблиця 23

### Зміни в клітинах міокарда залежно від тривалості ішемії

Тривалість ішемії міокарда	Зміни в клітинах міокарда
Кілька секунд	Початок зниження рівня АТФ
1–2 хвилини	Припинення скорочувальної функції
Близько 10 хв	Зниження рівня АТФ приблизно до 50 % від нормального
Близько 20 хв	Зниження рівня АТФ приблизно до 90 % від нормального
20–40 хв	Незворотне ушкодження кардіоміоцитів

### Реперфузія міокарда

Поновлення струму крові (**реперфузія**) є найефективнішим засобом припинення дії патогенних факторів ішемії міокарда та усунення наслідків їхнього впливу на серце.

**Реперфузійне пошкодження міокарда.** Постоклюзійна реперфузія коронарних артерій чинить, поряд з основним репаративним відновлювальним ефектом, також і патогенну дію на міокард. Останнє є сукупним наслідком пролонгування його ішемічного ушкодження, а також додаткової альтерації міокарда факторами реперфузії та реоксигенації.

#### Основні механізми реперфузійного ушкодження клітин міокарда

I. Збільшення порушення енергетичного забезпечення клітин реперфузованого міокарда на етапах ресинтезу, транспорту, утилізації енергії АТФ

1. Пригнічення ресинтезу АТФ. Основні причини:

– гіпергідратація, набряк та руйнування мітохондрій у реперфузованому міокарді (результатом осмотичного набряку органел, перерозтягнення та розриву їхніх мембран у зв'язку з надлишковим накопиченням в них  $\text{Ca}^{2+}$  і рідини);

– роз'єднувальний ефект надлишку  $\text{Ca}^{2+}$ ;

– вихід АДФ, АМФ та інших пуринових з'єднань із мітохондрій кардіоміоцитів у міжклітинну рідину.

2. Порушення механізму транспорту енергії АТФ у клітинах міокарда та зниження ефективності механізмів утилізації енергії АТФ.

II. Потенціювання ступеня ушкодження мембран і ферментів клітин і міокарда. Причини: реперфузійна (киснезалежна) інтенсифікація ліпопероксидного процесу, кальцієва активація протеаз, ліпаз, фосфоліпаз та інших гідролаз, а також осмотичний набряк та розрив мембран клітин міокарда й їх органел.

III. Наростання дисбалансу іонів і рідини в кардіоміоцитах. Причини: реперфузійні розлади процесів енергозабезпечення й ушкодження мембран і ферментів. Це обумовлює накопичення надлишку  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  у клітинах міокарда і як наслідок – рідини в них.

IV. Зниження ефективності регуляторних (нервових, гуморальних) впливів на клітини міокарда (які у нормі сприяють інтеграції та нормалізації внутрішньоклітинних процесів).

V. Зростання виразності гормононейромедіаторної дисоціації

#### Рациональна терапія постішемічних реперфузійних станів дозволяє:

1) запобігти розвитку ІМ або значно зменшити обсяг ураженої ділянки міокарда;

2) стимулювати процеси репарації в серцевому м'язі;

3) нормалізувати скорочувальну функцію серця;

4) відновити оптимальні параметри кровообігу в організмі.

При пошкодженні вінцевих артерій може розвинути стенокардія, ІМ або раптова серцева смерть. Всі різновиди коронарної недостатності підрозділяють на зворотні та незворотні. Зворотні (транзиторні) порушення коронарного кровотоку клінічно проявляються різними формами стенокардії та станами після реперфузії (реваскуляризації) міокарда.

## **Зворотні порушення коронарного кровотоку**

**Стенокардія** (грудна жаба, *angina pectoralis*) – типова форма коронарної недостатності, що характеризується у типових випадках сильним стисним болем у за грудинній та серцевій ділянках внаслідок ішемії міокарда.

Біль часто іррадіює в ділянку лівої лопатки, в ліве плече, нижню щелепу, епігастральну ділянку; також відзначається наявність зон підвищеної чутливості шкіри – зон Захаріна–Геда. Такий біль пояснюється тим, що подразнення, які надходять від серця через симпатичні волокна і зірчастий симпатичний вузол або граничний симпатичний стовбур, передаються у спинний мозок і іррадіюють на чутливі клітини цього сегмента. Від рефлекторного скорочення міжреберних м'язів розвивається відчуття сильної ніяковості в грудях (стенокардія). Виникають різні вегетативні рефлекси: почастишання серцебиття і дихання, підвищення АТ, потовиділення, гіперсаливація. У хворого з'являється страх смерті.

### **Розрізняють декілька різновидів стенокардії**

1. Стенокардія стабільного (типового) перебігу. Цей різновид стенокардії зустрічається найчастіше, зазвичай є наслідком зниження коронарного кровотоку до критичного рівня. Епізоди стенокардії розвиваються в результаті збільшення роботи серця.

2. Стенокардія нестабільного перебігу (наростаюча, нестабільна). Характеризується наростаючими за частотою, тривалістю і тяжкістю епізодами стенокардії, нерідко навіть у спокої. Ці епізоди є зазвичай результатом руйнування атеросклеротичної бляшки і розвитку тромбу на місці дефекту, емболії коронарної артерії, спазму гілки вінцевої артерії серця. Нерідко ці епізоди пролонговані в часі і завершуються ІМ. У зв'язку з цим такі епізоди називають передінфарктними станами.

3. Варіантна стенокардія (стенокардія Принцметала) є результатом тривалого спазму коронарних артерій. Істотно, що повторні (навіть короткочасні – до 3–8 хв) епізоди стенокардії можуть призвести до формування невеликих ділянок некрозу міокарда з подальшим розвитком дрібноосередкового кардіосклерозу.

### **Незворотні порушення коронарного кровотоку**

Незворотне припинення або тривале значне зменшення припливу крові по коронарній артерії в будь-якому регіоні серця завершується, як правило, інфарктом міокарда (ІМ).

## **ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ**

**Ішемічна хвороба серця (ІХС)** характеризується абсолютним або відносним порушенням кровопостачання міокарда внаслідок пошкодження коронарних артерій. Найчастіша причина цього – атеросклероз коронарних артерій з утворенням бляшок і звуженням їхнього просвіту.

ІХС – збірний діагноз. Вона містить у собі цілу групу захворювань, об'єднаних єдиним механізмом розвитку. Захворювання, що відносяться до ІХС, пов'язані з недостатнім кровопостачанням міокарда кров'ю й недостатнім збагаченням його киснем. При цьому ішемія (недостатнє кровопостачання) може бути як хронічним, так і виникати гостро в результаті порушення цілісності атеросклеротичної бляшки й утворенні на поверхні такої бляшки тромбу, що повністю перекриває просвіт судини.

**Класифікація** форм ішемічної хвороби серця ВООЗ із доповненнями ВКНЦ від 1984 р.:

1. Раптова коронарна смерть (первинна зупинка серця)
  - 1.1 Раптова коронарна смерть із успішною реанімацією
  - 1.2 Раптова коронарна смерть (летальний результат)
2. Стенокардія
  - 2.1. Стенокардія напруги
    - 2.1.1. Стенокардія напруги, що вперше виникла
    - 2.1.2. Стабільна стенокардія напруги зі вказівкою функціонального класу
  - 2.2. Нестабільна стенокардія (наразі класифікується за Браунвальдом)
  - 2.3. Спонтанна стенокардія (вазоспастична, варіантна, стенокардія Принцметала)

3. Інфаркт міокарда
  - 3.1. Інфаркт міокарда із зубцем Q (великовогнищевий, трансмуральний)
  - 3.2. Інфаркт міокарда без зубця Q (дрібновогнищевий)
4. Постінфарктний кардіосклероз
5. Порушення серцевого ритму (зі вказівкою форми)
6. Серцева недостатність (зі вказівкою форми й стадії)

### **Фактори ризику ІХС**

*Перша група* факторів ризику – ті, які ми не можемо змінити, але повинні враховувати, щоб не збільшувати ризик приєднання другої групи. До першої групи відносять спадкову схильність, вік (похилий), стать.

*Друга група* дає можливість знизити захворюваність на ІХС, а можливо зовсім уникнути її, виключивши ці фактори з життя: неправильне харчування з підвищеним змістом шкідливих жирів, солі, підвищений АТ, підвищений вміст холестерину в крові, гіподінамія й ожиріння, паління, цукровий діабет, зловживання алкоголем, хронічний стрес.

### **Форми ІХС**

Залежно від того, наскільки виражене кисневе голодування серця, як довго воно триває, і як швидко виникло, виділяють кілька форм ІХС.

1. Безсимптомна, або «німа» форма ІХС – не викликає скарг у хворого.
2. Стенокардія напруги – хронічна форма, проявляється задишкою й болем за грудниною при фізичному навантаженні та стресі, при дії деяких інших факторів.
3. Нестабільна стенокардія – будь-який напад стенокардії, що помітно перевершує за силою попередні або супроводжується новими симптомами. Такі напади, що підсилюються, свідчать про погіршення перебігу хвороби й можуть бути провісниками ІМ.
4. Аритмічна форма проявляється порушеннями РС, найчастіше мерехтливою аритмією. Виникає гостро та може перейти в хронічну.
5. Інфаркт міокарда – гостра форма, відмирання ділянки серцевого м'яза найчастіше внаслідок відриву бляшки від стінки коронарної артерії або тромбу і повної закупорки її просвіту.
6. Раптова серцева смерть – зупинка серця, викликана у більшості випадків різким зменшенням кількості крові, що поставляє до нього, у результаті повної закупорки великої артерії.

Ці форми можуть поєднуватися одна з одною, наприклад, до стенокардії часто приєднується аритмія, а потім відбувається інфаркт.

### **Симптоми ішемічної хвороби серця**

*Раптова коронарна смерть* не встигає проявитися саме тому, що вона застає людей «зненацька». Припинення серцевої діяльності виникає зазвичай внаслідок важких порушень РС – фібриляції шлуночків або через електромеханічну дисоціацію. Фактори ризику збільшують вірогідність раптової коронарної смерті.

*Стенокардія та інфаркт міокарда.* Основними симптомами цих форм ІХС є біль.

*Постінфарктний кардіосклероз* проявляється різними порушеннями ритму й провідності серця або розвитком симптомів СН.

*Порушення серцевого ритму.* Іноді у відповідь на навантаження виникають не болючі відчуття, а порушення ритму – екстрасистолія, мерехтлива аритмія, блокади, які можуть привести до серйозного порушення гемодинаміки.

*Серцева недостатність.* Характерні прояви НК у вигляді серцебиття й задишки при навантаженнях. У розгорнутій стадії з'являються набряки, напади ядухи, вже без навантаження, у положенні лежачи.

### **Діагностика захворювання**

1. Електрокардіографія.
2. Ехокардіографія (ЕхоКГ).
3. Ангіографія.
4. Лабораторна діагностика.

Сучасні дослідження дозволяють визначити в крові специфічні білки – **тропоніни**, які надходять у кров при ушкодженні міокарда – це найбільш точна діагностика ІМ. Також у крові визначають неспецифічні маркери клітинного ушкодження – нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, підвищення АСТ та АЛТ.

### **Принципи лікування ІХС**

1. Здоровий спосіб життя.
2. Терапія ІХС – це комплекс засобів, які покликані поліпшити коронарний кровотік.
3. Хірургічне лікування ІХС найбільше ефективно, тому що усуває причину хвороби – звуження або закупорку артерії. Найбільш застосовуваний спосіб – **аортокоронарне шунтування (АКУІ)**, при якому коронарну артерію нижче місця закупорки з'єднують шунтом з аортою.

### **Перебіг і прогноз**

Перебіг ІХС незворотній. Пошкодження серця йде безупинно й паралельно з іншими органами: нирками, головним мозком, підшлунковою залозою. Цей процес називається «серцево-судинний континуум», він містить у собі такі хвороби, як ІХС, атеросклероз, гіпертонічна хвороба, інсульт, мерехтлива аритмія, метаболічний синдром та ін. Всі ці захворювання взаємозалежні й обумовлені загальними причинами.

### **Основні етапи серцево-судинного континууму**

1. Безсимптомна стадія – фактори ризику роблять свій негативний вплив. У судинах серця з'являються відкладення холестерину, але їхній просвіт ще досить широкий,
2. Поява перших провісників – підвищений тиск, цукор крові, холестерин. На цій стадії холестеринові бляшки в судинах розростаються й можуть закривати вже до 50 % просвіту. У серцевому м'язі починаються процеси ремоделювання, тобто зміни його структури, які призводять до СН.
3. Поява та наростання симптомів – задишка, перебої в роботі серця, біль за грудниною. При УЗ-дослідженні серця до цього моменту стає видно розширення порожнин серця, потоншення серцевого м'яза. Просвіт артерій ще більше звужений.
4. Завершальна стадія – поява застійної СН, різке погіршення роботи серця, поява набряків, застою в легенях, різке підвищення тиску, мерехтлива аритмія. Біль за грудниною при найменшому навантаженні й навіть у спокої.

ІМ або раптова зупинка серця можуть трапитися у будь-якій стадії, але частіше на третій або четвертій. Не обов'язково ІМ призводить до смерті, але після нього ІХС завжди прискорює свій перебіг.

**Профілактика ІХС**, поряд з усуненням факторів ризику для окремого пацієнта повинна включати й роботу з його родичами, які теж перебувають під «дамокловим мечем» захворювання ІХС, а також просвітню діяльність із населенням, тому що майже кожен перебуває в групі ризику, що доведено високою поширеністю захворювання в усьому світі.

## **ІНФАРКТ МІОКАРДА**

**Інфаркт міокарда (ІМ)** – це типова форма коронарної недостатності – осередковий некроз серцевого м'яза в результаті гострого й вираженого дисбалансу між потребою міокарда в кисні й субстратах метаболізму порівняно з їхньою доставкою.

ІМ виникає при абсолютній або відносній недостатності коронарного кровообігу. Варто відзначити, що при відносній недостатності коронарного кровообігу вінцеві артерії доставляють до серця нормальну (або навіть збільшену) кількість крові, але вона не забезпечує потреби міокарда, що працює в умовах підвищеного навантаження.

**Фактори ризику:** вікові особливості, атеросклероз, паління, АГ, ЦД, ожиріння, малорухомий й емоційно напружений спосіб життя, подагра.

### **Етіологія та патогенез**

Причиною розвитку ІМ є швидке припинення або критичне зниження (більш, ніж на 80 %) кровотоку в коронарній артерії. В основі етіології ІМ, як це було давно встановлено, лежить стенозуючий атеросклероз коронарної артерії. Однак ступінь передуючого

ІМ звуження коронарної артерії (т. зв. «фіксований стеноз») не є визначальним механізмом розвитку гострого процесу, хоча й впливає на перебіг і результат захворювання. Безпосередніми причинами ІМ визнавалися функціональна невідповідність коронарного кровотоку поточній потребі міокарда, обтурація просвіту коронарної артерії збільшеною атеросклеротичною бляшкою, можливо, спазм коронарних артерій. Значення тромбозу коронарних артерій визнавалося не всіма дослідниками, тому що по смертно тромби не завжди виявлялися, а антикоагулянти не давали повної реваскуляризації. За останні роки динаміка внутрішньокоронарних змін при ІМ вивчена досить повно. Установлено, що причинами є швидкі зміни в стінці коронарної артерії (табл. 24).

Таблиця 24

### Зміни в коронарних судинах

Характер порушень	Морфофункціональні особливості	Порушення кровотоку
Морфологічні	Фіксований стеноз. Руйнування бляшки, ендотелію, скупчення й руйнування тромбоцитів, еритроцитів, лейкоцитів	Спазми артерій, тромбоз. Периферичний блок.
Біохімічні	Вихід серотоніну, тромбоксану, лейкотрієнів. Зниження рівня простагліцину, ЕДФ	Повна оклюзія судини

Зміни починаються в атеросклеротичній бляшці (АТБ). У силу різних причин (травми, різкого підвищення швидкості потоку крові й тиску, інтоксикації й ін.) порушується її цілісність. На поверхні АТБ утворюються тріщини, виразки, крововиливи в товщу стінки судини. Особливо важливо, що порушується ендотеліальний покрив у цій зоні. До АТБ прилипають тромбоцити, еритроцити, лейкоцити. Скупчення й розпад клітин приводять до виділення ряду речовин, які стимулюють подальші патологічні зміни, що приводять до повної оклюзії коронарних артерій.

Скупчення та подальший розпад тромбоцитів та їхній розпад приводять до виділення ряду речовин, що впливають на просвіт судин. До них відносяться серотонін, тромбоксан А<sub>3</sub>. Особливу роль грають іони кальцію, які виходять зі змінених клітин ендотелію. Зруйновані ендотеліальні клітини виділяють більше тромбогенних речовин і знижують або припиняють викид тромболітиків і вазодилататорів – простагліцину, ендотеліального дилатуючого фактора (ЕДФ) та ін. Все це викликає швидкий **розвиток тромбозу**. Співвідношення вмісту тромбоксану А<sub>2</sub> і простагліцину на користь першого призводить до спастичних реакцій судини. У цьому ж напрямку діють іони Са<sup>2+</sup> і лейкотрієни із прилиплих лейкоцитів. Таким чином, починають діяти два основних патогенетичних фактори інфаркту міокарда – тромбоз і спазм. Процес оклюзії великої судини ускладнюється порушенням циркуляції в периферичній мережі, що нею забезпечується. Ці зміни викликаються мікроемболізаціями з ураженої судини: детритом АТБ, агрегатами із тромбоцитів та інших клітин крові. Вазоактивні субстанції підвищують тонус дрібних судин, і відбувається набряк клітин їх ендотелію. У результаті розвивається периферичний блок, тобто припинення кровотоку з ураженої судини й по колатералях. У підсумку остаточно розвивається перша фаза формування ІМ – швидка оклюзія коронарної артерії, результатом чого є гостре некомпенсоване кисневе голодування міокарда.

Таблиця 25

### Динаміка змін міокарда в ході розвитку його інфаркту

Типи порушень	Характеристика зрушень	Патологічні прояви
Метаболічні	Вивільнення іонів Н <sup>+</sup> і Са <sup>2+</sup> і вазоактивних субстанцій. Накопичення перекисних з'єднань, вільних радикалів, падіння вмісту АТФ. Набряк міоцитів, руйнування мітохондрій та ядер.	Падіння скоротливості та розтяжності міокарда. Підвищення симпатичної активності.
Морфологічні	Скупчення лейкоцитів. Некроз міоцитів	Асистолія зони ушкодження



В умовах зниження або припинення доставки  $O_2$  відбувається порушення процесів окислювання. З міоцитів вивільняються іони  $H^+$ ,  $K^+$ . Внутрішньоклітинно зростає концентрація  $Ca^{2+}$ . З'являються продукти неповного окислювання, супероксидні й гідроксильні ВР, порушується скоротливість і розтяжність міокарда. Розвивається набряк клітин, руйнується їхня мембранна структура, змінюються потоки іонів  $Ca^{2+}$ . У результаті різко падає продукція макроергів. Розвивається некроз міоцитів, якому сприяє протеоліз у результаті міграції до осередків пошкодження лейкоцитів.

Розвиток некрозу починається із **центральної** (стосовно ділянки порушеного кровопостачання) зони й поширюється пізніше на крайові ділянки. Установлено, що протягом певного терміну ушкодження міокарда залишається повністю зворотним.

Принципово новим положенням сучасної концепції патогенезу ІМ є те, що повна гостра обструкція коронарної судини не веде до неминучого розвитку ІМ. Після повного припинення кровопостачання міокард припиняє скорочувальну діяльність через 20–30 с, але біологічна смерть настає через 60–120 хв (є період зворотної ішемії). Повний цикл розвитку ІМ у зоні оклюзії завершується протягом 4–6 год (якщо через 1–2 год центральна ділянка некротизована незворотно, крайова зона зберігає можливість реституції ще 2–4 год.

*Крайова зона* позначається як «зона ризику». Ушкодження міокарда в цій зоні, крім недостатнього надходження  $O_2$ , підсилюється за рахунок надходження продуктів неповного окислювання й надлишку  $Ca^{++}$  із центральної зони. Ішемічно ушкоджений міокард визначають терміном «уражений» (stunned) міокард. Основна особливість полягає в зниженні його скоротності й розтяжності. Клінічно при цьому у частини хворих виявляється дисфункція ЛШ у вигляді наростання задишки, падіння розтяжності в діастолу, тахікардії, патологічної зміни тонів, появи систолічного шуму, СН. При УЗД визначаються ділянки дискінезії міокарда, зниження фракції викиду ЛШ серця. Допплеркардіографічно знаходять падіння розтяжності міокарда, що проявляється зниженням швидкості трансмітрального потоку крові в діастолу. Ранньою ознакою враженого міокарда є схильність до аритмії. Його особливістю є також стан down regulation – зниженої регуляції. Воно характеризується відсутністю посилення скоротності міокарда у відповідь на підвищене навантаження, наприклад, на інотропний вплив. Це пов'язано з падінням адренорецепції в зоні ушкодження. Уражений міокард перебуває на межі збереження життя міоцитів, тобто в ньому велика загроза розвитку некрозу. Тривалість ішемічного ушкодження міокарда значно перевищує період порушення кровопостачання.

Викладені вище дані дозволили обґрунтувати нові положення про процес розвитку ІМ. Основні причини гострого ІМ: руйнування АТБ, ушкодження ендотелію, тромбоз і спазми ушкодженої судини.

Між повною оклюзією коронарної судини та розвитком ІМ є період часу («тимчасове вікно») тривалістю 1–2 год, коли процес повністю зворотній, а також відрізок часу, коли він частково зворотній (від 2 до 6 год).

При продовженні ішемії більш ніж 1–1,5 год розвивається тривале ішемічне ушкодження, що може призвести до поширення некрозу, обумовити СН, важкі аритмії. Однак цей стан може бути зворотнім.

Незалежно від конкретної причини, що обумовила абсолютну або відносну недостатність коронарних судин, виділяють (Ф. Чазов, З. Меерсон, Е. Braunvald) наступні **чотири стадії** розвитку ішемічного ушкодження міокарда.

На *першій стадії* ішемізуючі фактори викликають **місцеву гіпоксію міокарда й вимикання дихального ланцюга мітохондрій**, а метаболіти, що накопичуються в ділянці ішемії, визначають виникнення ангінозного болю. У свою чергу, біль, будучи пусковим механізмом стрес-реакції, призводить до підвищення продукції КА.

*Друга стадія* характеризується **пригніченням основних метаболічних шляхів**. У результаті вимикання дихального ланцюга мітохондрій пригнічується цикл Кребса і розвивається дефіцит КФ та АТФ. Ці зміни викликають активацію гліколізу й збільшен-

ня концентрації МК у клітинах. Ацидоз пригнічує гліколіз, а гальмування, що розвивається при окислюванні ЖК, призводить до їхнього накопичення в кардіоміоцитах. Патологічні зміни мають зворотній характер, але вони визначають можливість серйозного ушкодження мембран як самих кардіоміоцитів, так й їх субклітинних структур.

Ці ушкодження є пусковим чинником переходу процесу до *третьої*, уже незворотної, стадії патологічних змін. Під впливом надлишку КА і ЖК відбувається руйнування ліпідного бішару біологічних мембран. Це приводить до лабілізації мембран лізосом, виходу їхніх ферментів у клітину, а також до зміни проникності мембран сарколеми, саркоплазматичного ретикулуму й мітохондрій для  $Ca^{2+}$ . Його надлишок, з одного боку, викликає контрактуру міофібрил, а з іншого підсилює подальше руйнування ліпідного бішару. Протеолітичні ферменти, що вийшли з лізосом, руйнують міофібрили та незворотно ушкоджують мембранні структури клітини.

Некроз клітин ішемізованої ділянки міокарда завершує *четверту*, заключну, стадію патологічного процесу.

### **Класифікація**

#### **За стадіями розвитку**

1. Найгостріший період: тривалість 2 год.
2. Гострий період: тривалість 10 днів.
3. Підгострий період: тривалість від 10 днів до 4–8 тиж.
4. Період рубцювання: тривалість від 4–8 тиж.

#### **За анатомією пошкодження:**

1. Трансмуральний.
2. Інтрамуральний.
3. Субендокардіальний.
4. Суперкардіальний.

#### **За обсягом пошкодження:**

1. Великовогнищевий (трансмуральний), Q-інфаркт.
2. Дрібновогнищевий, не Q-інфаркт.

#### **За локалізацією вогнища некрозу:**

1. ІМ лівого шлуночка (передній, бічний, нижній, задній).
2. Ізольований ІМ верхівки серця.
3. ІМ міжшлуночкової перетинки (септальний).
4. ІМ правого шлуночка.
5. Поєднані локалізації: задньо-нижній, передньо-боковий та ін.

**Клінічна класифікація** підготовлена об'єднаною робочою групою Європейської спілки кардіологів, Американського кардіологічного коледжу, Американської асоціації серця та Всесвітньої кардіологічної федерації (2007):

1) спонтанний ІМ (*тип 1*) пов'язаний з ішемією внаслідок первинної коронарної події, такої як ерозія бляшки й/або руйнування, розтріскування або розшарування;

2) вторинний ІМ (*тип 2*) пов'язаний з ішемією, викликаною збільшенням дефіциту  $O_2$  або його надходження, наприклад, при коронарному спазмі, емболії, аритмії, гіпер- або гіпотензії.

3) раптова коронарна смерть (*тип 3*), включаючи зупинку серця, часто із симптомами передбачуваної ішемії міокарда з очікуванням нової елевації S-T і новою блокадою лівої ніжки пучка Гіса, виявленням свіжого тромбу коронарної артерії при ангіографії й/або аутопсії, смертю, що настала до одержання зразків крові або перед підвищенням концентрації маркерів;

4) ЧШВ-асоційований (черезшкірне коронарне втручання) ІМ (*тип 4а*).

5) ІМ, пов'язаний із тромбозом стента (*тип 4б*), що підтверджений ангіографією або аутопсією;

6) АКШ-асоційований ІМ (*тип 5*).

Потрібно мати на увазі, що іноді в пацієнтів може виникати кілька типів ІМ одночасно або послідовно. Варто врахувати, що термін «інфаркт міокарда» не входить у поняття «некроз кардіоміоцитів» внаслідок проведення АКШ (отвір у шлуночку, маніпуляції із серцем) і впливу наступних факторів: ниркової та серцевої недостатності, кардіостимуляції, електрофізіологічної абляції, сепсису, міокардиту, дії кардіотропних отрут, інфільтративних захворювань.

### **Симптоми інфаркту міокарда**

**Біль.** Патогенез болю при ІМ залишається недостатньо вивченим. Вважається, що основною причиною болю є накопичення в зоні ішемії МК, що подразнює нервові закінчення аферентних симпатичних волокон, а також накопичення в ішемізованій тканині простагландинів і брадикініну. Разом з тим в організмі існують речовини (опіюїдні пептиди), які мають знеболюючу активність. Отже, виразність болю багато в чому може визначатися «балансом» між медіаторами болю і опіюїдними пептидами.

У 50 % спостережень біль при ІМ з'являється раптово, може спостерігатися за грудниною, у лівій руці, починаючи із плечового суглоба й нижче, у щелепі, піддіафрагмальній ділянці та ін.

Нітрогліцерин при одноразовому прийомі (на відміну від звичайного нападу стенокардії) не дає полегшення.

**Симптоми СН** (задишка, тахікардія, набряки та гіпотензія) відносяться до типових проявів ІМ. Поява цих симптомів пов'язана з порушенням насосної функції серця, що знижується прямо пропорційно розміру вогнища некрозу. Якщо розмір зони ІМ становить 50 % від маси ЛШ, то таке пошкодження міокарда, несумісне з життям, оскільки центральна гемодинаміка в цьому випадку страждає настільки, що порушується кровопостачання життєво важливих органів.

**Порушення РС** практично завжди супроводжують розвиток ІМ, а при його безболісній формі можуть стати провідним симптомом захворювання. Основна причинне аритмій у перші 6 годин ІМ – зміна електрофізіологічних властивостей кардіоміоцитів у зоні ішемії. Через дефіцит енергетичних субстратів, викликаних гіпоксією, вони перестають скорочуватися, але зберігають здатність до проведення електричного імпульсу по своїх мембранах. Однак внаслідок дефіциту АТФ ефективність роботи енергозалежних іонних насосів у клітинах істотно страждає, а самі іонні канали ушкоджуються. Це веде до вповільнення процесів деполяризації й реполяризації, що створює сприятливі умови для виникнення аритмій. На пізніших термінах ІМ клітини робочого міокарда в зоні ішемії гинуть, а більш стійкі до гіпоксії клітини провідної системи зберігають свою життєздатність, але їх електрофізіологічні характеристики істотно змінюються. Проведення імпульсу по волокнах Пуркін'є, розташованих у некротизованому міокарді, сповільнюється, а в клітинах провідної системи з'являється здатність до спонтанної деполяризації. У підсумку формується джерело аномального ектопічного автоматизму серця.

Варто підкреслити, що всі перераховані вище симптоми ІМ (біль, ознаки серцевої недостатності, аритмії) взагалі можуть бути відсутніми. У цьому випадку говорять про безсимптомну («німу», silent) форму ІМ.

**Підвищення температури, лейкоцитоз, збільшення ШОЕ.** Коронарний кровотік у зоні ішемії ніколи не падає нижче 10 % від нормального рівня, тому в кров з ураженого міокарда надходять продукти розпаду кардіоміоцитів. При цьому вміст даних речовин у плазмі крові зростає прямо пропорційно розмірам вогнища некрозу. У результаті формується симптомокомплекс, що одержав назву **резорбційного синдрому**. Зокрема, уже наприкінці 1-ї – на початку 2-ї доби починає підвищуватися температура тіла, що пов'язано з резорбцією некротичних мас. У периферичній крові – нейтрофільний лейкоцитоз (до  $15 \times 10^9/\text{л}$  –  $20 \times 10^9/\text{л}$  і більше) зі зсувом вліво. ШОЕ починає зростати через 1–3 доби та зберігається на підвищеному рівні 3–4 тиж, іноді довше.

Для ІМ характерна також **гіперферментемія**, тобто підвищення активності ферментів у плазмі крові. При виникненні некрозу вони надходять із некротизованих міокардіальних клітин у кров.

### **Форми інфаркту міокарда**

Крім типової виділяють ще кілька форм ІМ, які можуть маскуватися під інші захворювання внутрішніх органів або ніяк себе не проявляти. Такі форми називають атиповими. Розрізняють наступні атипові форми ІМ.

1. *Абдомінальна* – симптоми ІМ представлені болями у верхній частині живота, гикавкою, здуттям живота, нудотою і блюванням, що нагадує симптоми гострого панкреатиту.

2. *Астматична* – симптоми ІМ представлені наростаючою задишкою, що нагадує симптоми нападу серцевої астми.

3. *Атиповий больовий синдром* може бути представлений болями, локалізованими не за грудниною, а в руці, плечі, нижній щелепі, клубовій ямці.

4. *Безболісна* – спостерігається рідко. Характерна для хворих на ЦД, у яких порушення чутливості є одним із проявів хвороби.

5. *Церебральна* – запаморочення, порушення свідомості, неврологічні симптоми.

6. Аритмічний варіант.

### **Діагностика інфаркту міокарда**

#### **ЕКГ**

Як відомо, ІМ розвивається при гострому порушенні коронарного кровообігу, обумовленому тромбозом або вираженим спазмом коронарної артерії. Відповідно до подань Bauley, таке порушення кровообігу в серцевому м'язі призводить до формування *трьох зон патологічних змін*: навколо ділянки некрозу розташовуються зони ішемічного ушкодження та ішемії.

Тому на ЕКГ, зареєстрованій при гострому великовогнищевому ІМ, фіксуються не тільки патологічний зубець Q або комплекс Q-S (некроз), але й зсув сегменту RS-T вище або нижче ізолінії (ішемічне ушкодження), а також коронарні зубці T (ішемія).

ЕКГ змінюється залежно від часу, що пройшов від початку формування ІМ. Розрізняють такі стадії:

1) гостру – від декількох годин до 14–16 діб від початку ангінозного нападу;

2) підгостру – до 1,5–2 міс від початку інфаркту;

3) рубцеву.

На прикладі формування ІМ передньої стінки ЛШ розглянемо динаміку ЕКГ залежно від стадії інфаркту.

1. Гостра стадія ІМ характеризується швидким (протягом 1–2 діб) формуванням патологічного зубця Q або комплексу QS, зміщенням сегмента RS-T вище ізолінії та сполученням з ним спочатку позитивного, а потім негативного зубця T. Через декілька днів сегмент RS-T трохи наближується до ізолінії.

2. На 2–3-му тижні сегмент RS-T стає ізоелектричним, а негативний коронарний зубець T різко заглиблюється й стає симетричним, загостреним.

3. У підгострій стадії ІМ реєструється патологічний зубець Q або комплекс QS (некроз) і негативний коронарний зубець T (ішемія), амплітуда якого, починаючи з 20–25-ї доби ІМ, поступово зменшується. Сегмент RS-T розташований на ізолінії.

4. Рубцева стадія ІМ характеризується збереженням протягом ряду років (нерідко протягом всього життя хворого) патологічного зубця Q або комплексу QS і наявністю слабонегативного згладженого або позитивного зубця T.

#### **Лабораторна діагностика**

1. У крові хворих на ІМ підвищується кількість лейкоцитів та ШОЕ.

2. Підвищується рівень *аспартатамінотрансферази (АСТ)* – ферменту, що утримується в кардіоміоцитах і потрапляє до кровотоку після їхньої загибелі.

3. Визначення в крові специфічної *креатинфосфокінази (КФК)* – ферменту, що наявний, головним чином у міокарді, скелетних м'язах, ГМ та ЦЗ; при ІМ підвищення активності КФК у крові відзначається через 6–8 год після початку больового нападу та досягає максимуму в середньому до кінця 1-ї доби. На 2–3-й день ІМ активність КФК часто вертається до норми, хоча при великих ІМ може триматися і довше.

4. Визначення *лактатдегідрогенази (ЛДГ)*. Активність ЛДГ у крові підвищується значно пізніше, ніж КФК (тільки через 24–48 год після розвитку некрозу), досягає максимальних значень зазвичай на 3–6-й день та повертається до норми через 1–2 тиж. Однак визначення загальної активності ЛДГ виявилось хоча й чутливою, але малоспецифічною ознакою загибелі кардіоміоцитів. Вона підвищується в крові при гемолізі, мегалобластній анемії, лейкозах, злоякісних новоутвореннях, захворюваннях печінки й нирок, НК (у зв'язку із застійною гепатомегалією), тромбоемболії легеневої артерії, пошкодженнях скелетних м'язів.

5. Визначення в крові *концентрації міоглобіну*. Міоглобін – це білок, що здійснює внутрішньоклітинний транспорт  $\text{Ca}^{2+}$ . Він наявний і в міокарді, і в скелетній мускулатурі, тобто його специфічність для діагностики гострого ІМ приблизно така ж, як креатинфосфокінази (КФК).

6. Визначення вмісту в крові тропоніну-Т і тропоніну-І (ізоформ скорочувального білка тропоніну). Міокардіальні ізоформи тропоніну підвищуються не тільки при ІМ, але й при нестабільній стенокардії.

#### **Ускладнення інфаркту міокарда**

**Ранні:** гостра серцева недостатність, кардіогенний шок, набряк легенів, порушення ритму й провідності (синусова брадикардія, АВ-блокада, шлуночкові порушення РС, надшлуночкові порушення РС (у т. ч. фібриляції передсердь), тромбоемболічні ускладнення, розрив міокарда з розвитком тампонади серця, перикардит.

**Пізні:** постінфарктний синдром (**синдром Дреслера** – поєднання перикардиту з плевритом, рідше – з пневмонією й еозинофілією, що розвивається на 3–4-му тижні з моменту виникнення ІМ; обумовлено сенсibiliзацією організму до деструктивно змінених білків міокарда), тромбоемболічні ускладнення, хронічна СН, аневризма серця.

Якщо ІМ не призводить до смерті пацієнта, то загибла ділянка серця заміщується сполучною тканиною – розвивається **великовогнищевий кардіосклероз**. Під впливом внутрішньосерцевого тиску рубцева тканина може піддатися розриву, а за відсутності суцільної некротизації випинається й розвивається **аневризма серцевої стінки**.

#### **КАРДІОГЕННИЙ ШОК**

**Кардіогенний шок (КШ)** – крайній ступінь лівошлуночкової недостатності, що характеризується різким зниженням скорочувальної здатності міокарда (зниженням ударного і хвилинного викиду), яка не компенсується підвищенням судинного опору і призводить до неадекватного кровопостачання всіх органів і тканин, насамперед життєво важливих органів.

Найчастіше КШ розвивається як ускладнення ІМ, рідше міокардиту або отруєння кардіотоксичними субстанціями. При цьому можливі чотири різні механізми, що викликають КШ:

- 1) розлад насосної функції серцевого м'яза;
- 2) важкі порушення РС;
- 3) тампонада шлуночків випотом або кровотечею в серцеву сумку;
- 4) шок внаслідок масивної емболії легеневої артерії як особлива форма КШ.

Як правило, КШ виникає при великому ІМ на тлі пошкодження вінцевих артерій. Шок розвивається при залученні більше 40 % маси міокарда і спостерігається в 5–20 % хворих з ІМ.

**Причини КШ:** гострий міокардит, виражений аортальний або мітральний стеноз та аортальна або мітральна недостатність, що гостро виникають, розрив міжшлуночкової перетинки, аритмії.

**Фактори ризику розвитку КШ:** великий трансмуральний ІМ (за даними ЕКГ інфарктні зміни у 8–9 відведеннях; велика зона акінезії за даними ЕхоКГ); повторні ІМ; зона некрозу дорівнює або перевищує 40 % маси міокарда ЛШ; падіння скорочувальної функції міокарда; зниження насосної функції серця в результаті процесу ремоделювання, що починається в перші години й дні після початку розвитку гострої коронарної оклюзії; тампонада серця; літній вік; ЦД.

Найбільшою проблемою є наступне **порочне коло**: виражене падіння систолічної функції й зниження АТ обумовлюють неефективність коронарної перфузії, у результаті коронарний кровотік ще більше погіршується, а ішемія й некроз міокарда прогресивно збільшуються, що додатково погіршує насосну функцію ЛШ. Якщо маса некротизованого міокарда становить 40–50 % і більше, то зазвичай кардіогенний шок стає ареактивним (торпідним), тобто таким, при якому введення інотропів і вазопресорів не дає ефекту. Летальність у цій групі хворих наближається до 100 %.

### **Класифікація КШ**

Наразі загально визнаною є **класифікація КШ**, запропонована Е.І. Чазовим (1969 р.).

1. **Справжній КШ** розвивається при обсязі ушкодження, що перевищує 40 % маси міокарда ЛШ (частіше при передньо-бокових і повторних ІМ, в осіб старше 60 років, на тлі АГ й ПД). Характеризується розгорнутою картиною шоку, стійкою до терапії, що нерідко сполучається із застійною лівошлуночковою СН; залежно від обраних критеріїв діагностики цього стану летальність (при відсутності хірургічного лікування) коливається на рівні 80–100 %.

2. **Рефлекторний шок** (больовий колапс) – в основі лежить больовий синдром, інтенсивність якого досить часто не пов'язана з об'ємом ушкодження міокарда. Може ускладнюватися порушенням судинного тону, що супроводжується формуванням дефіциту ОЦК. Характерні швидка відповідь на знеболюючу терапію, відсутність ознак застійної СН, погіршення тканинної перфузії; пульсовий тиск зазвичай перевищує критичний рівень. Досить легко коригується знеболюючими, судинними засобами й інфузійною терапією.

3. **Аритмічний шок** – в основі лежать порушення ритму й провідності, що викликають зниження АТ й появу ознак шоку. Після ліквідації порушення ритму досить швидко відновлюється адекватна гемодинаміка.

4. **Ареактивний шок** може розвинути навіть на тлі невеликого за обсягом пошкодження міокарда ЛШ. У його основі лежить порушення скорочувальної здатності міокарда, викликане порушенням мікроциркуляції, газообміну, приєднанням ДВЗ-синдрому. Характерною є повна відсутність відповідної реакції на введення пресорних амінів.

### **Основні симптоми КШ:**

- 1) на тлі ІМ – типова клініка гострого ІМ з характерними ЕКГ-ознаками;
- 2) сплутана свідомість, страх смерті, прогресуюча слабкість, адинамія;
- 3) шкірний покрив сірвато-блідий, покритий холодним, липким потом;
- 4) акроціаноз, сітчастий ціаноз (плямисто-мармуровий малюнок на шкірі);
- 5) задишка, вологі дрібнопухирцеві хрипи, пізніше з'являються ознаки набряку легенів;
- 6) пульс прискорений, слабкого наповнення й напруги, тахікардія, значна гіпотонія у сполученні зі зменшенням пульсового тиску, аритмії;
- 7) здуття живота;
- 8) олігоанурія;
- 9) порушення кровопостачання ГМ, печінки, нирок, погіршення коронарний кровотоку.

### **Ступені КШ**

**Перший** – АТ у межах 90/50 – 60/40 мм рт. ст., пульсовий тиск становить 40–25 мм рт. ст., втрати свідомості немає, симптоми СН (набряки, задишка) виражені слабо.

**Другий** – АТ 80/50 – 40/20 мм рт. ст., пульсовий тиск до 30–15 мм рт. ст., колапс виражений слабо (різке падіння АТ й зниження кровопостачання життєво важливих органів), гостра СН.

**Третій** – важкий прогресуючий колапс при багатогодинному больовому нападі, АТ різко знижений, пульсовий тиск нижче за 15 мм рт. ст., нарастають симптоми гострої СН, розвивається набряк легенів.

Дата	Бал	Підпис викладача

## **ПАТОФІЗІОЛОГІЯ КРОВОНОСНИХ СУДИН. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕР- І ГІПОТЕНЗІЯ**

**Актуальність теми.** Вивчення причин і механізмів регуляції судинного тонусу є актуальним для теоретичної і клінічної медицини, оскільки ці порушення лежать в основі гіпертонічної хвороби (ГХ) і симптоматичних гіпертензій, які спостерігаються при численних захворюваннях. Знання причин і механізмів порушень важливе і для розуміння гіпотензій, особливо гострої судинної недостатності (ГСН).

**Загальна мета** – вивчити загальні закономірності й особливості різних форм порушень судинного тонусу, зокрема, різних за етіологією видів гіпертензії.

**Для цього необхідно вміти (конкретні цілі):**

1. Визначати кров'яний тиск у кроликів.
2. Пояснювати механізми центрогенної, рефлексогенної і ниркової гіпертензії.
3. Розрізняти гіпер- і гіпотонічні стани, а також ГСН.

**Необхідні для реалізації мети навчання базисні знання-навики**

**Вміти:**

1. Класифікувати розподіл судин за функціональним призначенням.
2. Розкрити нейрогуморальну регуляцію судинного тонусу.

### **ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Визначення поняття «судинний тонус». Компоненти судинного тонусу. Види судинних дистоній.
2. Чинники, що визначають величину артеріального тиску (АТ). Зміна системного АТ. Визначення понять «артеріальна гіпер- і гіпотензія» і «гіпер- і гіпотензивна реакція».
3. Визначення поняття «артеріальна гіпертензія» (АГ). Чинники ризику АГ.
4. Класифікація АГ за рівнем АТ.
5. Стратифікація хворих за ступенем ризику ураження серця і судин при АГ. Групи ризику.
6. Органи-мішені і групи ризику АГ. Найбільш часті і небезпечні ускладнення АГ. Види АГ.
7. Гіпертонічний криз. Визначення поняття. Причини. Чинники ризику. Прояви.
8. Симптоматична АГ. Етіологія. Прояви.
9. Гіпертонічна хвороба (ГХ). Етіологія. Класифікація (ВООЗ). Форми есенціальної АГ.
10. Патогенез ГХ. Стадії, основні ланки їх патогенезу.
11. Принципи лікування ГХ і АГ.
12. Артеріальна гіпотензія. Види. Причини. Прояви.

### **ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ**

**Судинний тонус** – це основна функція гладеньких м'язів судинних стінок, що характеризується їхнім постійним напруженням, яке протидіє їх розтяганням під тиском крові. Сталість тонусу гладеньких м'язів стінок кровоносних судин є однією з умов підтримки кров'яного тиску на гомеостатичному (тобто адекватному) рівні.

**Порушення судинного тонусу**

Під **судинною дистонією**, або **ангіодистонією**, розуміють різні розлади судинного тонусу внаслідок порушення адаптаційної тонічної функції судин.

В основі порушень судинного тонусу лежать, головним чином, зміни двох факторів: еластичності судин й опірності судинної стінки.

## **Види судинних дистоній**

### **1. За характером зміни судинного тону**

Патологія судинного тону може проявлятися або у вигляді його зниження – гіпотонії (судинна дистонія гіпотонічного типу), або у вигляді підвищення – гіпертонії (судинна дистонія гіпертонічного типу).

*Судинній дистонії гіпертонічного типу* відповідає збільшення опору стінок розтягненню, що патологічно обмежує приплив крові, а *судинній дистонії гіпотонічного типу* – зменшення опору, що обумовлює надлишковий приплив крові.

Клінічне розпізнавання судинної дистонії базується на виявленні місцевих порушень кровообігу, пов'язаних з розладами тону судин.

**2. За переважним походженням:** *міогенними* – при первинному пошкодженні гладеньких м'язів судин і *дисрегуляторними* – при патології екстраваскулярних ланок регуляції тону. Перші спостерігаються при органічних ушкодженнях судинної стінки (при артеріїтах, атеросклерозі, варикозному пошкодженні вен та ін.), а також при її ушкодженнях (ангіодистрофії) внаслідок гострих або хронічних інтоксикацій, променевого впливу, вітамінної недостатності, розладів електролітного обміну, аліментарної дистрофії та ін. До других належать різноманітні порушення нейрогуморальної регуляції тону кровеносних судин, які полягають у надлишковій або недостатній продукції вазоактивних речовин гормональної або метаболічної природи.

### **3. За причинами і механізмами розвитку:**

1) нейрогенні (або первинні);

2) симптоматичні (вторинні).

*Первинні судинні дистонії.* До числа найпоширеніших і складних первинних судинних дистоній відноситься нейроциркуляторна (вегетативно-судинна) дистонія.

*Симптоматичні (вторинні) судинні дистонії* становлять частину клінічних симптомів захворювань, які їх викликали (ендокринні, інфекційно-токсичні, токсичні, алергічні та ін.).

**4. За типом й локалізацією:** гіпер- або гіпотонія артерій (артеріол), гіпотонія вен (венул), гіпотонія сфінктерів артеріовенозних анастомозів.

**5. За поширеністю:** системні (розповсюджені), локалізовані (монорегіонарні).

**6. За перебігом:** перманентні, тобто стійкі (спостерігаються зазвичай при симптоматичних формах), ангіодистонічні кризи.

**Гіпертензивні стани** характеризуються підвищенням АТ вище норми. До них належать **гіпертензивні реакції** та **артеріальні гіпертензії**.

**Гіпотензивні стани** проявляються зниженням АТ нижче норми. Включають **гіпотензивні реакції** і **артеріальні гіпотензії**.

Для адекватного позначення різних станів і реакцій, що характеризуються зміною АТ, застосовують спеціальні терміни й поняття. Важливо розрізняти значення термінологічних елементів «**тонія**» й «**тензія**».

Термінологічний елемент «**тонія**» застосовується для характеристики тону м'язів, у т. ч. гладком'язових клітин судинної стінки. *Гіпертонія* означає надлишкове напруження м'язів, що проявляється збільшенням їхнього опору розтягненню. *Гіпотонія* має на увазі зниження напруження м'язів, що проявляється зменшенням їхнього опору розтягненню.

Термінологічний елемент «**тензія**» використовують для позначення тиску рідини у порожнинах і судинах, у т. ч. кровеносних. *Гіпертензія* означає підвищення, а *гіпотензія* – зниження тиску в порожнинах організму, його порожнистих органах і судинах.

Адекватним для позначення гіпер- або гіпотензивних станів є використання саме елемента «тензія», оскільки рівень АТ залежить не тільки від тону гладком'язових клітин судин (при деяких видах гіпертензії він не підвищений, а може бути навіть нижче норми), але також від величини ХОК і ОЦК. Проте терміни «**гіпертонічна хвороба**» й «**гіпертонічний криз**» застосовують для позначення **есенціальної АГ** й грізного ускладнення АГ відповідно.



Необхідно розрізняти поняття «гіпер- і гіпотензивна реакція» та «артеріальна гіпер- або гіпотензія».

*Гіпер- або гіпотензивна реакція* – адаптивна й мінуща (тимчасова) реакція ССС (після неї АТ нормалізується у зв'язку із припиненням дії агента, що викликав реакцію), регульована фізіологічними механізмами.

*Артеріальна гіпер- або гіпотензія* має стійкий характер, зазвичай не усувається після припинення дії причинного фактора й супроводжуються ушкодженням органів і тканин, а також зниженням адаптивних можливостей організму.

### АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ (АГ)

Артеріальна гіпертензія – стан, при якому систолічний АТ становить 140 мм рт. ст. і вище та/або діастолічний АТ 90 мм рт. ст. і вище (за умови, що ці значення отримані в результаті як мінімум трьох вимірів, зроблених у різний час на тлі спокійної обстановки, а хворий за добу до вимірювань не приймав лікарські засоби, що змінюють АТ).

**Класифікація АГ.** ВООЗ і Міжнародна спілка гіпертензії у 1999 р. запропонували класифікацію АГ за рівнем АТ (табл. 26).

Таблиця 26

### Класифікація артеріальної гіпертензії

Категорія	Систолічний АТ мм рт. ст.	Діастолічний АТ мм рт. ст.
Оптимальне	< 120	< 80
Нормальне	< 130	< 85
Високе нормальне	130–139	85–89
I ступінь (м'яка)	140–159	90–99
Підгрупа: гранична	140–149	90–94
II ступінь (помірна)	160–179	100–109
III ступінь (виражена)	> 180	> 110
Ізольована систолічна	> 140	< 90
Підгрупа: гранична	140–149	< 90

Якщо вдається виявити причини АГ, то її вважають *вторинною (симптоматичною)*. При відсутності явної причини гіпертензії вона називається *первинною, есенціальною, ідіопатичною (ГХ)*. *Ізольована систолічна АГ* діагностується, якщо систолічний АТ вищий за 140 мм рт. ст. і діастолічний АТ нижчий за 90 мм рт. ст. АГ вважають *злякисною* при рівні діастолічного АТ вище 120 мм рт. ст.

У хворих з АГ прогноз залежить не тільки від рівня АТ. Наявність супутніх факторів ризику, ступінь залучення в процес **органів-мішеней**, а також **наявність асоційованих клінічних станів** мають не менше значення, ніж ступінь підвищення АГ. У зв'язку із цим у сучасну класифікацію АГ введена стратифікація хворих залежно від ступеня ризику. **Стратифікація хворих за ступенем ризику** ґрунтується на традиційній оцінці пошкодження органів-мішеней і серцево-судинних ускладнень. Вона дозволяє якісно оцінити індивідуальний прогноз (чим вище ризик, тим гірше прогноз) і виділити групи для переважної соціально-медичної підтримки.

Одним із наслідків тривалого підвищення АТ є пошкодження внутрішніх органів, так званих **органів-мішеней**. До них відносять серце, головний мозок, нирки, судини.

#### **Прояви пошкодження органів-мішеней при АГ**

*Серце:* гіпертрофія ЛШ, стенокардія, ІМ, СН, раптова серцева смерть.

*Головний мозок:* тромбози, крововиливи, гіпертонічна енцефалопатія.

*Нирки:* мікроальбумінурія, протеїнурія, хронічна ниркова недостатність.

*Судини:* залучення в процес судин сітківки ока, залучення в процес сонних артерій, залучення в процес аорти (аневризма).

**Види артеріальної гіпертензії.** За критеріями ініціальної ланки механізму розвитку, зміни серцевого викиду, типу підвищення АТ й характеру клінічного перебігу розрізняють декілька видів АГ.

## **1. Ініціальна ланка механізму розвитку**

1.1 *Загальна (системна) АГ*, яку підрозділяють на нейрогенну, ендокринну, метаболічну, гемічну й змішану.

1.1.1 Нейрогенна АГ: центрогенна та рефлекторна (рефлексогенна).

1.1.2 Ендокринна (ендокриногенна, гормональна) АГ, що розвивається внаслідок ендокринопатій надниркових залоз, ЩЗ та гіпофіза.

1.1.3 Гіпоксична (метаболічна, ішемічна) АГ. Виділяють ішемічну (нирково-ішемічну, цереброішемічну), венозно-застійну й гіпоксичну (без первинного порушення гемодинаміки в органах і тканинах) АГ.

1.1.4 Гемічна («кров'яна») АГ, яка розвивається внаслідок збільшення об'єму або в'язкості крові.

1.2 *Місцева (регіонарна) АГ*, яка зазвичай є результатом значного звуження ділянки артеріальної судини.

## **2. Зміна серцевого викиду**

2.1. Гіперкінетична АГ. Підвищено серцевий викид (при нормальному або зниженому загальному периферичному судинному опорі – ЗПСО).

2.2. Гіпокінетична АГ. Знижено серцевий викид (при значно збільшеному ЗПСО).

2.3. Еукінетична АГ. Нормальний серцевий викид і підвищений ЗПСО.

## **3. Тип підвищення АТ**

3.1. Систолічна АГ.

3.2. Діастолічна АГ.

3.3. Змішана (систоло-діастолічна) АГ.

## **4. Характер клінічного перебігу АГ**

4.1 Доброякісна АГ: з повільним розвитком, підвищенням як систолічного, так і діастолічного АТ; як правило, еукінетична.

4.2 Злоякісна АГ: швидко прогресуючий перебіг з переважним підвищенням діастолічного АТ; як правило, гіпокінетична, рідше – гіперкінетична (особливо на початковому етапі).

Основні фактори, що визначають рівень АТ: серцевий викид (ХОК) і ЗПСО. Збільшення ХОК й/або ЗПСО веде до збільшення АТ, і навпаки. У розвитку АГ мають значення як гуморальні та нейрогенні (ренін-ангіотензинова система, симпатична НС, баро- і хеморецептори), так й екзогенні фактори (надмірне споживання кухонної солі, алкоголю, ожиріння). До вазопресорних гормонів відносять ренін, ангіотензин II, вазопресин, ендотелій. Вазодепресорними вважають натрійуретичні пептиди, калікреїн-кінінову систему, адренomedулін, оксид азоту, простагландини.

**Фактори ризику АГ:** сімейний анамнез (порушення ліпідного обміну, ПД, захворювання нирок), ожиріння, зловживання алкоголем, надлишкове вживання кухонної солі, стрес, гіподинамія, паління, тип особистості пацієнта і його оточення.

**За ініціальною («стартовою») ланкою патогенезу АГ** підрозділяється на нейрогенну, ендокринну, метаболічну, гемічну та змішану.

## **Нейрогенна АГ**

Ця гіпертензія характеризується або підвищенням гіпертензивних нейрогенних впливів, або послабленням гіпотензивних нейрогенних ефектів, або (частіше) сполученням того й іншого. Нейрогенна гіпертензія орієнтовно становить половину всіх АГ. Її підрозділяють на **центрогенну** і **рефлекторну (рефлексогенну)**.

### **Центрогенна АГ**

Кіркові й підкіркові нейрони (нервові центри, що беруть участь у регуляції АТ) – складна функціональна система, що складається із пресорно-гіпертензивної і депресорно-гіпотензивної підсистем при домінуванні пресорно-гіпертензивних механізмів. Головною структурою, що регулює системний АТ, є кардіовазомоторний (судиноруховий) центр. Його еферентні впливи змінюють як тонус судин, так і функцію серця



Рис. 18. Види нейрогенної АГ

**Причини центральної АГ:** порушення ВНД, органічні пошкодження структур мозку, що регулюють системну гемодинаміку.

**АГ, обумовлена порушеннями ВНД (неврозом)**

I. Повторні й затяжні стрес-реакції з негативним емоційним забарвленням викликають ланцюг взаємозалежних прогресуючих змін. Найбільш важливими є наступні.

1. Перенапруження й зрив основних кіркових нервових процесів (порушення й активного кіркового гальмування), порушення їхньої збалансованості й рухливості;

2. Розвиток невротичного стану. *Невроз* – ініціальна патогенетична ланка АГ центрального характеру. Розвивається в результаті повторних стресорних впливів. Формування кірково- підкіркового комплексу порушення (домінанти порушення) – закономірного наслідку неврозу. Цей комплекс включає симпатичні ядра заднього гіпоталамуса, адренергічні структури ретикулярної формації та кардіовазомоторного центру.

II. Стимуляція КА роботи серця: збільшення УО та ХОК.

III. Підвищення систолічного та діастолічного АТ.

IV. Активація (у зв'язку з порушенням підкіркових центрів) та інших «гіпертензивних» систем. Основною серед них є система «гіпоталамус–гіпофіз–надниркові залози». Це супроводжується збільшенням продукції та концентрації в крові гормонів з гіпертензивною дією: АДГ, АКТГ і кортикостероїдів (включаючи мінерало- і глюкокортикоїди), КА, тиреоїдних гормонів.

V. Потенціювання зазначеними речовинами ступеня й тривалості звуження артерій і венул, збільшення ОЦК, підвищення ХОК.

Це веде до стійкого значного *підвищення АТ*. Описані вище ланки патогенезу *центральної АГ* характерні й для ініціальних етапів ГХ.



Рис. 19. Основні ланки патогенезу центральної нейрогенної АГ

**Найбільш часті причини:** травма мозку (наприклад, при його струсі або забитті), енцефаліти, пухлини мозку або його оболонки, що призводять до його здавлювання, крововилив у шлуночки мозку, осередкові ішемічні ушкодження мозку.

**АГ, обумовлена органічними ушкодженнями структур мозку, що беруть участь у регуляції АТ**

**Загальний патогенез.** Зазначені причини безпосередньо ушкоджують структури, що беруть участь у регуляції рівня АТ (симпатичні ядра гіпоталамуса, ретикулярну форму, кардіовазомоторний центр). Це активує симпатичну НС і систему «гіпоталамус–гіпофіз–надниркові залози». Підвищення ж у крові рівнів КА, АДГ, кортикостероїдів, тиреоїдних гормонів обумовлює збільшення тону стінок резистивних судин і як наслідок – ЗПСО, підвищення ОЦК, зростання величини серцевого викиду (ХОК). У результаті розвивається стійке підвищення АТ.

#### **Рефлекторна АГ**

Рефлекторна АГ може розвиватися на основі умовних і безумовних рефлексів. Відомі випадки рефлекторної АГ у вигляді так званої «АГ білого халата». Для неї характерне підвищення АТ у лікувальній установі, у той час як поза нею АТ нормальний. При проведенні добового моніторингу АТ знаходять нормальні величини середньодобового АТ – нижче 125/80 мм рт. ст.

#### **Умовно-рефлекторна АГ**

**Причина:** повторне сполучення індиферентних сигналів (наприклад, інформації про майбутній публічний виступ, важливе змагання або подію) з дією агентів, що викликають підвищення АТ (наприклад, кофеїну, адреноміметиків, психостимуляторів, алкоголю або наркотиків). Після певного числа зазначених сполучень збільшення АТ реєструється вже *тільки на індиферентний сигнал*. Через деякий час може розвинути стійке підвищення АТ.

**Безумовно-рефлекторна АГ** розвивається в результаті хронічного подразнення екстеро- та інтерорецепторів, нервових стовбурів і нервових центрів або внаслідок припинення «депресорної» аферентної імпульсації. АГ, що розвивається в результаті хронічного подразнення екстеро- та інтерорецепторів, нервових стовбурів або нервових центрів.

**Причини:** довготривалі больові (каузалгічні) синдроми (при ушкодженні або запаленні трійчастого, лицьового, сідничного та інших нервів) енцефаліти, пухлини мозку.

**АГ внаслідок припинення аферентної імпульсації, що чинить гальмуючий (депресорний) вплив на тонічну активність кардіовазомоторного центру.** У нормі навіть незначні коливання АТ викликають збільшення (при його підвищенні) або зменшення (при зниженні АТ) депресорної імпульсації. Рецептори, що реагують на розтягнення судин, розташовані в різних регіонах судинної системи. Найбільша їхня кількість в ділянці дуги аорти (від цієї зони відходить депресорний нерв Людвіга–Ціона) і розгалуження сонної артерії – *каротидного синуса* (звідси відходить депресорний нерв Херинга). Тривале зниження або припинення імпульсації від зазначених й інших зон «вивільняє» кардіовазомоторний центр від стримуючих впливів і може обумовити розвиток АГ.

#### **Ендокринна АГ**

Ендокринна гіпертензія становить до 1 % всіх артеріальних гіпертензій (за даними спецклінік – до 12 %) і розвивається в результаті гіпертензивного ефекту ряду гормонів (рис. 20).

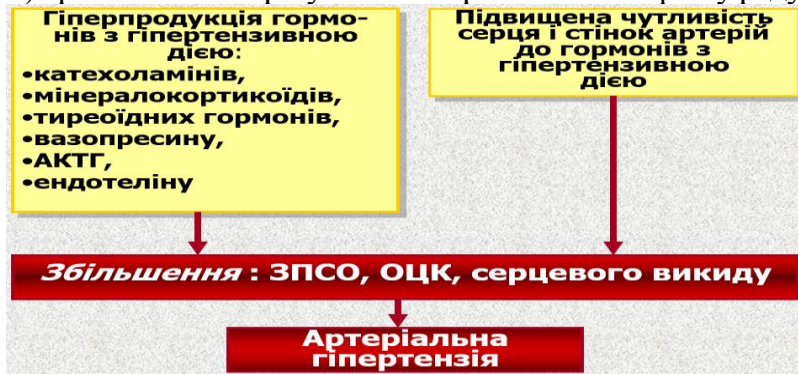


Рис. 20. Загальні ланки патогенезу ендокринної АГ

## АГ при ендокринопатіях надниркових залоз

Не менше половини всіх випадків ендокринної гіпертензії становить надниркова АГ. Надниркові залози є головним ендокринним органом, що забезпечує регуляцію системного АТ. Всі гормони надниркових залоз у нормі мають більш-менш виражене відношення до регуляції АТ, а в патології беруть участь у формуванні й закріпленні підвищеного АТ. Надниркова АГ поділяється на *катехоламінову* й *кортикостероїдну*, а остання – на *мінералокортикоїдну* і *глюкокортикоїдну*.

**Катехоламінова АГ** розвивається у зв'язку зі значним збільшенням у крові вмісту КА (адреналіну й норадреналіну), які виробляються хромафінними клітинами. В 99 % всіх випадків таких гіпертензій виявляють феохромоцитому.

### Механізм гіпертензивної дії надлишку катехоламінів

КА одночасно збільшують тонус судин і стимулюють роботу серця. *Норадреналін* стимулює в основному  $\alpha$ -адренорецептори й (меншою мірою)  $\beta$ -адренорецептори. Це призводить до підвищення АТ за рахунок судинозвужувального ефекту. *Адреналін* впливає як на  $\alpha$ -, так і на  $\beta$ -адренорецептори. У зв'язку із цим спостерігається вазоконстрикція (артеріол і венул) і зростання роботи серця (за рахунок позитивного хронотропного ефектів) і викиду крові у судини.

**Прояви феохромоцитом** різноманітні, але неспецифічні: АГ, головний біль, ортостатична артеріальна гіпотензія, пітливість, серцебиття й тахікардія, страх смерті, блідість, тремор кінцівок, біль у животі, порушення зору. У 50 % випадків АГ може бути постійною, а в 50 % – сполучатися із кризами. Криз звичайно виникає поза зв'язком із зовнішніми факторами.

### Кортикостероїдна АГ

**1. Мінералокортикоїдна АГ.** У патогенезі АГ основне значення має надлишковий синтез мінералокортикоїду **альдостерону** (гіперальдостеронізм первинний і вторинний). Патогенез АГ при гіперальдостеронізмі наведений у *рис. 21*.



Рис. 21. Загальні ланки патогенезу АГ при гіперальдостеронізмі

**Первинний гіперальдостеронізм.** АГ при первинному гіперальдостеронізмі становить до 0,4 % всіх випадків АГ. Розрізняють декілька його етіологічних форм:

- 1) синдром Кона (аденома, що продукує альдостерон);
- 2) адренкортикальна карцинома;
- 3) первинна гіперплазія надниркових залоз;
- 4) ідіопатична двостороння гіперплазія надниркових залоз.

**Основні прояви** первинного гіперальдостеронізму: АГ й гіпокаліємія (внаслідок збільшення ниркової реабсорбції  $\text{Na}^{2+}$ ).

**Вторинний альдостеронізм** є наслідком патологічних процесів, що розвиваються в інших органах та їхніх фізіологічних системах (при серцевій, нирковій, печінковій не-

достатності). При цих формах патології може спостерігатися гіперпродукція альдостерону в клубочковій зоні кори обох надниркових залоз.

Гіперальдостеронізм будь-якого генезу супроводжується підвищенням АТ.

**2. Глюкокортикоїдна АГ** є результатом гіперпродукції глюкокортикоїдів, в основному **кортизолу**. Практично всі варіанти АГ глюкокортикоїдного генезу розвиваються при хворобі та синдромі Іценка–Кушинга.

**АГ при патології щитоподібної залози** зустрічається як при *гіпертиреозі*, так і. при *гіпотиреозі*.

**АГ при гіпертиреозі.** Характерні ознаки гіпертиреозу – збільшені ЧСС і ХОК, переважно ізольована систолічна АГ із низьким (нормальним) діастолічним АТ. Вважають, що підвищення діастолічного АТ при гіпертиреозі – ознака іншого захворювання, що супроводжується АГ, або ознака ГХ.

**АГ при гіпотиреозі.** Характерна ознака гіпотиреозу – високий діастолічний АТ. Інші прояви з боку ССС – зменшення ЧСС і серцевого викиду.

В обох випадках для уточнення діагнозу необхідне визначення *функцій ЩЗ*.

**Патогенез.** В основі розвитку АГ лежить кардіотонічний ефект  $T_3$  і  $T_4$ . Він характеризується значним збільшенням ХОК. Це досягається за рахунок вираженої тахікардії (у зв'язку з позитивним хронотропним ефектом) і збільшення ударного викиду (внаслідок позитивного інотропного ефекту тиреоїдних гормонів).

**АГ при розладах ендокринної функції гіпоталамо-гіпофізарної системи**

Найбільше клінічне значення має АГ, що розвивається при значному й тривалому збільшенні в крові АДГ та АКТГ.

**1. АГ при гіперпродукції АДГ**

**Патогенез:**

1) активація (під впливом АДГ) реабсорбції рідини з первинної сечі, що реалізується при взаємодії АДГ із його рецепторами, пов'язаними з водними каналами – аквапоринами;

2) збільшення (у зв'язку із цим) ОЦК (гіперволемія), це саме по собі може привести до підвищення рівня АТ;

3) підвищення величини серцевого викиду, викликане збільшенням припливу крові до серця у зв'язку з гіперволемією; надлишок крові, що розтягує міокард, збільшує (відповідно до закону Франка–Стерлінга) силу його скорочень та як наслідок – ХОК і АТ;

4) стимуляція АДГ його рецепторів у гладком'язових клітинах стінок артерій, це призводить до звуження їхнього просвіту, підвищення ЗПСО і рівня АТ.

**2. АГ при гіперпродукції АКТГ розвивається хвороба Іценка–Кушинга.**

**АГ, викликана гіпоксією органів**

Нерідко в клінічній практиці зустрічається АГ, що розвивається в результаті гіпоксії органів (особливо мозку й нирок). Вона позначається як «гіпоксична» (метаболічна, органішемічна). В основі патогенезу гіпоксичної АГ лежать порушення метаболізму речовин з гіпо- і гіпертензивною дією. Виникає ця гіпертензія в результаті розладів кровообігу й наступної гіпоксії різних внутрішніх органів (*рис. 5*).

**АГ внаслідок дії гіпо- і гіпертензивних метаболітів**

АГ виникає внаслідок збільшення ефектів на клітини і органи-мішені гіпертензивних (пресорних) метаболітів або зменшення ефектів гіпотензивних (депресорних) метаболітів:

**1) метаболіти з гіпертензивною (пресорною) дією:** ангіотензини, біогенні аміни (серотонін, гістамін), простагландини (ПГ), тромбоксан А<sub>2</sub>, ендотелій, циклічні нуклеотиди (в основному цАМФ);

**2) метаболіти з гіпотензивною (депресорною) дією:** кініни (особливо брадикінін), простагландини груп Е і І, аденозин, АХ, натрійуретичні фактори (у т. ч. атріопептин), гаммааміномасляна кислота (ГАМК), оксид азоту (NO).

Найбільш частими клінічними різновидами гіпоксичної (метаболічної) АГ є *цереброішемічна й ниркова (вазоренальна й ренопаренхіматозна) гіпертензія*.

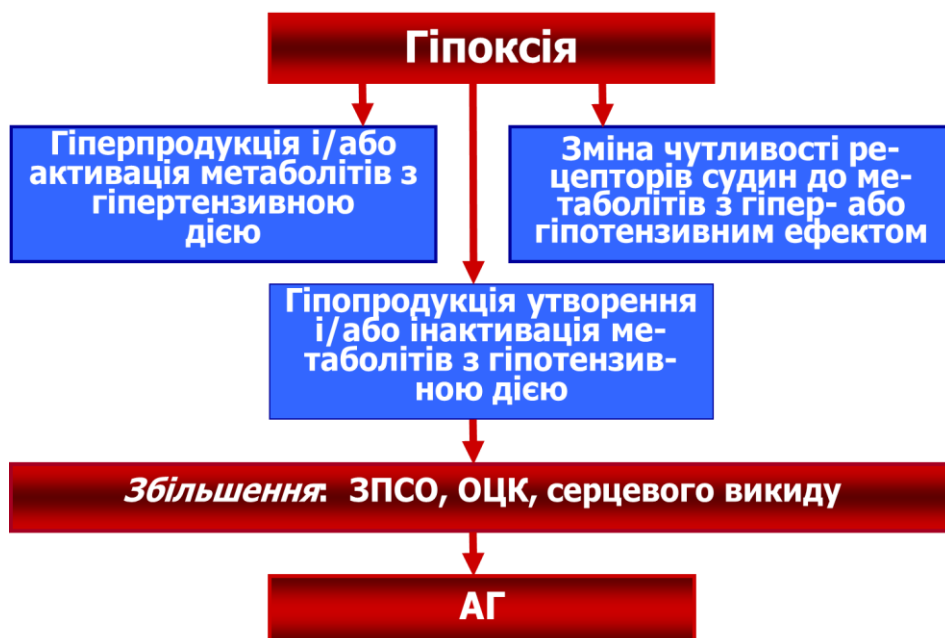


Рис. 22. Загальні ланки патогенезу гіпоксичної АГ

### Цереброішемічна АГ

**Причина:** порушення кровопостачання ГМ, особливо довгастого, де розташований судиноруховий центр. Найбільш часто це спостерігається при атеросклерозі (переважно галузей внутрішніх сонних артерій), тромбозі судин, які забезпечують кровопостачання мозку, та пухлинах, що здавлюють мозок і його судини.

**Механізм розвитку.** Мозок досить чутливий до зниження вмісту  $O_2$  у крові. В організмі існує система захисту мозку від порушень кровопостачання у вигляді механізмів, що забезпечують:

- 1) підвищення системного АТ (це веде до збільшення перфузійного тиску у всіх органах, включаючи мозок);
- 2) зниження опору кровотоку в судинах мозку (вазодилатація);
- 3) включення колатерального кровообігу.

У фізіологічному плані другий спосіб переважаючий, оскільки він не веде до змін кровообігу в інших органах. Переважно саме цей механізм забезпечує адекватну церебральну гемодинаміку в нормі. Однак при тривалому й вираженому порушенні мозкового кровообігу відбувається стійке підвищення системного АТ у результаті ланцюга послідовних патогенних процесів.

При значному зниженні перфузійного тиску у судинах мозку активується САС. Це призводить до істотного й стійкого збільшення концентрації КА у крові.

Підвищені рівні адреналіну та НА викликають значне збільшення ХОК (за рахунок їх позитивних хроно- та інотропного ефектів) і звуження артеріол, що веде до підвищення ЗПСО. Ці ефекти КА призводять до значного підвищення АТ. При хронічній ішемії мозку це завершується розвитком АГ. Вона збільшує в крові  $pCO_2$ , що призводить до безпосередньої активації нейронів вазомоторного центра й зростання збудливості нервових клітин інших структур мозку. Це потенціює активацію нейронів симпатичної НС, що супроводжується ще більшою гіперкатехоламінемією і гіпертензією.

**Вазоренальна АГ** (реноваскулярна, нирково-ішемічна) АГ – симптоматична АГ, викликана ішемією нирки (нирок) внаслідок оклюзії ниркових артерій.

**Прояви.** Клінічна картина визначається симптомами АГ та основного захворювання нирок.

**Патогенез.** Послідовні етапи патогенезу вазоренальної АГ наведені у рис. 23.



Рис. 23. Основні ланки патогенезу вазоренальної АГ

Найбільше значення має активація ренін-ангіотензинової системи внаслідок гіпоперфузії нирки (нирок). Це веде до спазму судин, збільшення синтезу альдостерону, затримці іонів натрію й води, збільшенню внутрішньосудинного обсягу й стимуляції симпатичної НС.

Ключові фактори розвитку АГ – *ангіотензин II* та *альдостерон*.

**Ренопаренхіматозна АГ** (ренопривна АГ, від лат. *ren* – нирка, *privo* – позбавляти будь-чого) – симптоматична (вторинна) АГ, викликана вродженим або набутим захворюванням нирок.

**Захворювання нирок:**

1. Двобічні пошкодження нирок: гломерулонефрит, діабетична нефропатія, тубуло-інтерстиціальний нефрит, полікістоз.
2. Однобічні пошкодження нирок: пієлонефрит, пухлина, травма, одиночна кіста нирки, гіпоплазія, туберкульоз.

Прояви ренопаренхіматозної АГ визначаються симптомами АГ та основного захворювання нирок.

**Основні ознаки** цієї форми АГ:

- 1) захворювання нирок в анамнезі;
- 2) зміни в аналізах сечі (протеїнурія більше 2 г/доб, циліндрурія, гематурія, лейкоцитурія, висока концентрація креатиніну крові), звичайно зміни в аналізах сечі передують підвищенню АТ;
- 3) УЗД-симптоми пошкодження нирок.

**Патогенез.** У патогенезі ренопаренхіматозної АГ мають значення гіперволемія, гіпернатріємія (через зменшення кількості функціонуючих нефронів й активації РААС), збільшення ЗПСО при нормальному або зниженому серцевому викиді.

**Причина розвитку ренопаренхіматозної АГ:** зменшення маси паренхіми нирок, що виробляє БАР з гіпотензивною дією (ПГ E та I із судинорозширювальним ефектом, брадикінін і калідин).

Послідовні етапи патогенезу ренопаренхіматозної АГ наведені у *рис. 24*.





Рис. 24. Основні ланки патогенезу ренопаренхіматозної АГ

### Гемічна АГ

Зміни стану крові (збільшення її маси й/або в'язкості) нерідко призводять до розвитку АГ. Так, при поліцитеміях (справжній та вторинних), гіперпротеїнемії та інших подібних станах у 25–50 % випадків реєструється стійке підвищення АТ.

### Змішана АГ

Крім зазначених вище видів, АГ може розвиватися в результаті одночасного включення декількох механізмів. Наприклад, АГ при ушкодженні мозку або розвитку алергічних реакцій формується за участю нейрогенного, ендокринних і ниркового патологічних факторів.

### Лікарська АГ

У патогенезі АГ можуть мати значення вазоконстрикція через стимуляцію САС або прямий вплив на гладеньком'язові клітини кровеносних судин, збільшення в'язкості крові, стимуляція РААС, затримка  $\text{Na}^+$  та води, взаємодія із центральними регуляторними механізмами.

**Адреноміметики.** Краплі в ніс і ліки від риніту, що містять адреноміметичні або симпатоміметичні засоби (наприклад, ефедрин, псевдоефедрин, фенілефрин), можуть підвищити АТ.

**Пероральні контрацептиви.** Можливі механізми гіпертензивної дії пероральних контрацептивів, що містять естрогени, стимулюють РААС і затримку рідини. За деякими даними, АГ при прийомі контрацептивів розвивається приблизно в 5 % жінок.

**Нестероїдні протизапальні засоби.** Викликають АГ у результаті пригнічення синтезу Пг, що дають вазодилатуючий ефект, а також унаслідок затримки рідини.

**Трициклічні антидепресанти** можуть викликати підвищення АТ через стимуляцію симпатичної НС.

**Глюкокортикоїди** викликають підвищення АТ внаслідок збільшення судинної реактивності до ангіотензину II і НА, а також у результаті затримки рідини.

### Алкогольна АГ

Частою причиною АГ є хронічне вживання алкоголю. Точний механізм гіпертензивної дії алкоголю не відомий. Обговорюється значення стимуляції симпатичної НС, збільшення продукції глюкокортикоїдів, гіперінсулінемії, збільшення захоплення іонів кальцію клітинами й підвищення ЗПСО під впливом алкоголю.

### АГ у літніх

До вікової категорії літніх відносять осіб *старше 65 років*. Поширеність АГ у даній віковій групі досягає 50 %. Критерієм АГ для літніх вважають АТ *вище 160/90 мм рт. ст.* АГ в літніх може бути ізольованою систолічною або одночасно систолічною і діастолічною.

Патогенетично, крім інших факторів, що впливають на підвищення АТ, у людей похилого віку важливе значення має зменшення еластичності стінок аорти, що виражається у вигляді збільшення систолічного АТ й зниження діастолічного АТ. Епідеміологічні дослідження підтвердили, що порівняно з підвищенням діастолічного АТ підвищення систолічного АТ має більше значення для прогнозування ризику серцево-судинних ускладнень і вимагає лікування.

### **АГ при вагітності**

Частота всіх варіантів АГ при вагітності може досягати 10 %, есенціальної артеріальної гіпертензії – 3 %. Вірогідно про есенціальну АГ у вагітної можна говорити при наявності АГ до вагітності, виражених клінічних проявах гіпертензивного стану (головний біль, носові кровотечі), позитивному сімейному анамнезі за ГХ.

Залежно від стадії АГ зростає ризик ускладнень для вагітної й для плода. *Можливі ускладнення*: преєклампсія й еклампсія, передчасне відшарування плаценти, перинатальна загибель плода (4 % випадків), ІМ, крововилив у ГМ.

**Преєклампсія** – гестоз із клінікою порушення мозкового кровообігу (головний біль, запаморочення, туман і «мушки» перед очима, нудота, біль в епігастрії), що розвивається в другій половині вагітності. Основна причина преєклампсії – спазм периферичних судин.

**Етіологія й патогенез преєклампсії.** Під час нормальної вагітності локальні вазоконстриктори руйнуються ферментами плаценти. У вагітних із преєклампсією знайдена їхня недостатність. Локальні вазоконстриктори викликають спазм судин і зменшення плацентарного кровотоку (у результаті знижується кровопостачання плода й відбувається затримка його розвитку). Вазоконстриктори, що циркулюють у судинній системі вагітної, призводять до розвитку АГ і зниження ниркового кровотоку (клубочкова гіпоксія, протеїнурія, затримка води, набряки).

**Прояви преєклампсії:** підвищення АТ, збільшення маси тіла, можливі набряки, протеїнурія, головний біль, посилення сухожильних рефлексів, болі в епігастральній ділянці, судоми (розвиток еклампсії), порушення зору (обумовлені спазмом артеріол, ішемією й набряком сітківки, іноді її відшаруванням).

**Ускладнення преєклампсії:** гіпертонічний криз, гострий некроз печінки, гострий набряк легенів, передчасне відшарування плаценти, загибель плода, еклампсія.

**Еклампсія** – максимальний ступінь важкості гестозу. Основний клінічний прояв – судоми зі втратою свідомості, не пов'язані з іншою церебральною патологією (наприклад, епілепсією або крововиливом у ГМ). Супроводжується порушенням свідомості, АГ, набряками, протеїнурією. Зазвичай еклампсія розвивається в ІІІ триместрі вагітності або протягом 24 год після пологів.

**Прояви еклампсії:** судоми (локальні й генералізовані), втрата свідомості, ціаноз (не завжди), протеїнурія (80 %), набряки (70 %), АГ, можливі ДВЗ-синдром, тромбоцитопенія, порушення функцій печінки, ниркова недостатність.

До найбільш частих і небезпечних *ускладнень АГ* відносяться ІМ, інсульт мозку, СН, ниркова недостатність, гіпертонічна енцефалопатія, ретинопатія, розшаровуюча аневризма аорти, гіпертонічний криз.

### **Гіпертонічний криз (ГК)**

Гіпертонічний (гіпертензивний) криз – гостре підвищення систолічного й/або діастолічного АТ, що супроводжується погіршенням мозкового, коронарного або ниркового кровообігу, а також вираженою вегетативною симптоматикою.

ГК, як правило, розвивається в нелікованих хворих, при різкому припиненні прийому антигіпертензивних засобів, а також може бути першим проявом ГХ або симптоматичної АГ у хворих, що не одержували адекватного лікування.

**Причини ГК:** неправильний прийом симпатоміметиків, глюкокортикоїдів, пероральних контрацептивів, алкоголю; вживання наркотичних речовин, скасування гіпотензивних

препаратів, припинення прийому ЛС, що пригнічують ЦНС; еклампсія й прееклампсія, феохромоцитома, есенціальна АГ, захворювання нирок, важкі опіки, післяопераційна АГ.

**Фактори ризику ГК:** АГ в анамнезі, алкоголізм, наркоманія, зловживання ЛС, небажання приймати антигіпертензивні препарати, призначені лікарем.

**Патоморфологія ГК.** Екстремальне підвищення АТ призводить до множинних крововиливів в органи й набряку тканин.

**Прояви ГК.** Клінічно ГК проявляється *підвищенням АТ*, що може супроводжуватися розвитком енцефалопатії, субарахноїдальних крововиливів, інсульту, ІМ, гострої лівошлуночкової недостатності (з набряком легенів), розшарування аорти, гострої ниркової недостатності. При ГК хворих можуть турбувати сильний головний біль, виражене запаморочення, порушення зору у вигляді зниження гостроти й випадання полів зору, за грудинні болі (у зв'язку з ішемією міокарда, аорталгією), серцебиття, задишка.

**Лікування гіпертонічного кризу:**

1) інтенсивна терапія зі внутрішньовенним введенням антигіпертензивних препаратів на тлі постійного контролю АТ;

2) постільний режим, сприятлива психологічна обстановка, дієти № 10, 10а;

3) АТ необхідно нормалізувати протягом доби: зниження протягом 1 год середнього АТ приблизно на 20–25 % від вихідного або діастолічного АТ до 100–110 мм рт. ст.

**Перебіг і прогноз ГК.** При адекватній терапії прогноз сприятливий. У важких випадках ГК ускладнюється комою, набряком легенів, інсультом, тромбозом й емболією різних артерій, гострою нирковою недостатністю. Різке зниження АТ може призвести до порушення мозкового й коронарного кровообігу, інсульту або ІМ.

### **Симптоматична АГ**

Симптоматична гіпертензія – вторинна АГ, що виникає внаслідок пошкодження органів і систем, які регулюють АТ. Частота симптоматичної АГ (за різними оцінками) становить 5–25 % всіх варіантів АГ.

#### **Етіологія симптоматичної гіпертензії**

Пошкодження нирок: гострі й хронічні гломерулонефрит та пієлонефрит, обструктивні нефропатії, полікістоз нирок, захворювання СТ нирок, діабетична нефропатія, гідронефроз, уроджена гіпоплазія нирок, травми нирок, ренінсекретуючі пухлини.

ЛС та екзогенні речовини (пероральні контрацептиви, глюкокортикоїди, антидепресанти, симпатоміметики, алкалоїди ріжків, препарати літію, НПЗЗ, циклоспорин, еритропоетин, алкоголь, кокаїн, харчові продукти з тираміном у сполученні з інгібіторами моноаміноксидази).

Ендокринні захворювання: акромегалія, гіпотиреоз, гіперкальціємія, гіпертиреоз, синдром Іценко–Кушинга, гіперальдостеронізм, вроджена гіперплазія надниркових залоз, феохромоцитома, нениркова хромафінома.

Судинна патологія: коарктація аорти та її основних розгалужень, стеноз ниркової артерії. Ускладнення вагітності.

Систолічна серцево-судинна АГ (недостатність аортального клапана, склероз аорти, артеріовенозні фістули, відкрита артеріальна протока).

Неврологічна патологія: підвищення внутрішньочерепного тиску, пухлини мозку, енцефаліти, респіраторний ацидоз, апное під час сну, гостра порфірія, отруєння свинцем, синдром Гійєна–Барре.

#### **Прояви симптоматичної гіпертензії**

Клінічна картина симптоматичної АГ неспецифічна й визначається ураженням органів-мішеней.

1. Пошкодження ЦНС: головний біль, запаморочення, порушення зору, минуце порушення мозкового кровообігу або інсульт, крововиливи в сітківку або набряк соска зорового нерва, рухові розлади й розлади чутливості.

2. Ознаки пошкодження серця: серцебиття, біль у грудній клітці, задишка, клінічні прояви ІХС, дисфункція ЛШ або СН.

3. Пошкодження нирок: спрага, поліурія, ніктурія, гематурія.

4. Пошкодження периферичних артерій: холодні кінцівки, перемежовуюча кульгавість.

### Гіпертонічна хвороба (ГХ)

Діагноз ГХ (есенціальної, первинної АГ) встановлюють методом виключення вторинної (симптоматичної) АГ. Визначення «есенціальна» означає, що стійке підвищення АТ при ГХ становить сутність (головний зміст) цієї АГ. Будь-яких змін в інших органах, які могли б призвести до АГ, при звичайному обстеженні не знаходять.

**Частота есенціальної АГ** становить 95 % всіх видів АГ (при ретельному обстеженні пацієнтів у спеціалізованих стаціонарах ця величина знижується до 75 %).

**Генетичні аспекти ГХ.** Сімейний анамнез дозволяє виявити спадкову схильність до ГХ полігонної природи. Існує безліч генетично детермінованих порушень структури й функції мембран клітин як збудливого, так і незбудливого типу відносно транспорту  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$ .

Основна причина ГХ: повторний, як правило, затяжний психоемоційний стрес. Стрес-реакція має виражений негативний емоційний характер.

**Етіологія ГХ** наведена у рис. 25.



Рис. 25. Фактори, що беруть участь у розвитку ГХ

### Класифікація ГХ (ВООЗ, 1978)

**1-а стадія:** підвищення АТ більше 160/95 мм рт. ст. без органічних змін у ССС.

**2-а стадія:** підвищення АТ більше 160/95 мм рт. ст. у сполученні зі змінами органів-мішеней (серце, нирки, ГМ, судини очного дна), обумовленими АГ, але без порушення їхніх функцій.

**3-я стадія:** АГ, що сполучається з ураження органів-мішеней (серце, нирки, ГМ, очне дно) з порушенням їхніх функцій.

### Форми есенціальної АГ

**Гранична.** Спостерігається в осіб молодого й середнього віку, характеризується коливаннями АТ від норми до 140/90–159/94 мм рт. ст. Нормалізація АТ відбувається спонтанно. Ознаки пошкодження органів-мішеней, типові для есенціальної АГ, відсутні. Ця форма зустрічається приблизно в 20–25 % осіб; в 20–25 % із них потім розвивається есенціальна АГ, в 30 % гранична АГ зберігається багато років або все життя, в інших АТ згодом нормалізується.

**Гіперадренергічна.** Характеризується синусовою тахікардією, нестійким АТ з гіперемією обличчя, почуттям тривоги, пульсуючими головними болями. Проявляється в початковому періоді захворювання (в 15 % хворих зберігається й надалі).

**Гіпергідратаційна (натрій-, об'ємзалежна).** Проявляється набряклістю обличчя й параорбітальних ділянок, коливаннями діурезу з минущою олігурією; при вживанні

симпатолітиків – затримкою натрію й води; блідим шкірним покривом; постійним головним болем, що розпирає.

**Злоякісна.** Швидко прогресуюче захворювання з підвищенням АТ до дуже високих величин з порушенням зору, розвитком енцефалопатії, набряку легенів, ниркової недостатності. Злоякісна есенціальна АГ частіше розвивається при симптоматичній АГ.

### Патогенез ГХ

#### I стадія гіпертонічної хвороби

**Ініціальний фактор патогенезу ГХ** – розвиток невротичного стану. Характеризується активацією *центрогенної нейрогенної ланки патогенезу ГХ* (рис. 26).



Рис. 26. Основні ланки патогенезу ГХ (стадія I)

**Центрогенний нейрогенний механізм** включає формування кірково-підкіркового комплексу стійкого порушення, до якого входять симпатичні ядра заднього відділу гіпоталамусу, адренергічні структури ретикулярної формації й судинорухового центру. Характерне посилення пресорних (гіпертензивних) впливів на ССС.

Реалізується за двома каналами (нервовим й гуморальним).

**Нейрогенні гіпертензивні ефекти** полягають в активації симпатичних нервових впливів на стінку артеріол, венул, вен і на серце.

**Гуморальні гіпертензивні ефекти** характеризуються активацією утворення та вивільнення БАР з гіпертензивною дією: АДГ (вазопресину), адреналіну, АКТГ і кортикостероїдів (мінерало- і глюкокортикоїдів), Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub>, ендотеліну. Реалізація дії зазначених вище гуморальних агентів паралельно з активацією симпатичної НС забезпечує підвищення ЗПСО, венoкoнстрикцію й збільшення повернення венозної крові до серця, збільшення ОЦК, збільшення ХОК. Ці ефекти закріплюють підвищений рівень АТ або додатково його збільшують.

**Наростаюча гіпертрофія гладком'язових клітин артеріол і міокарда й розвиток атеросклерозу.** Ці зміни є результатом довгостроково підвищення АТ. Вони обумовлюють порушення кровообігу в органах і тканинах (ішемію, венозну гіперемію), розвиток гіпоксії (на початку циркуляторного, а потім змішаного типу). Даний етап розвитку ГХ позначають як *стадія I (стадія становлення ГХ, або транзиторна)*. На цій стадії відбувається повторне, минуше, більш-менш тривале збільшення АТ вище норми, але ознаки пошкодження внутрішніх органів відсутні.

#### II стадія гіпертонічної хвороби

Стабілізація АТ на підвищеному рівні. Механізми реалізації цієї стадії ГХ наведені у рис. 27.

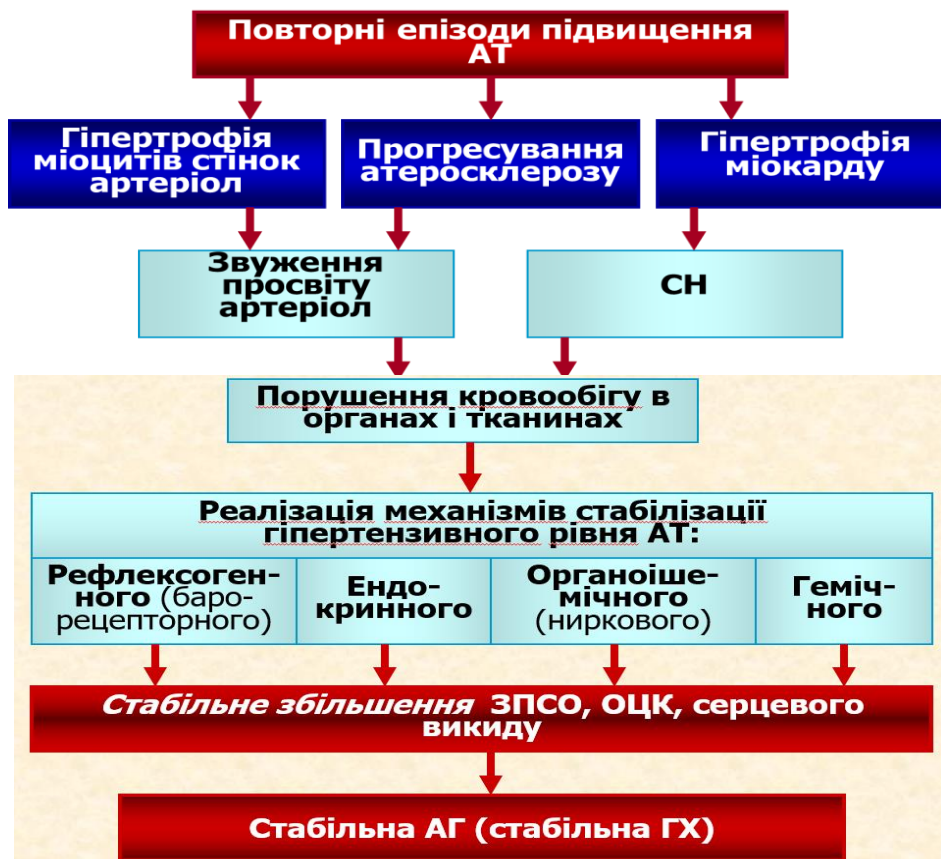


Рис. 27. Основні ланки патогенезу ГХ (стадія II)

Стабілізацію АТ на підвищеному рівні забезпечують рефлексогенний, ендокринний, гемічний механізми:

1. *Рефлексогенний (барорецепторний)* полягає в наростаючому зниженні аферентної депресорної імпульсації від барорецепторів дуги аорти, синокаротидної та інших зон у судиноруховий (пресорний) центр.

2. *Ендокринний фактор* характеризується стимуляцією продукції та інкреції в кров гормонів із гіпертензивною дією.

3. *Метаболічний (гіпоксичний, органоішемичний)* включає ниркові і гіпертензивні механізми (вазоренальний і ренопаренхіматозний) і органоішемічні. Вони проявляються появою надлишку БАР з гіпертензивною дією, зменшенням утворення БАР з гіпотензивним ефектом.

4. *Гемічний* полягає в розвитку у зв'язку зі хронічною гіпоксією поліцитемії (в основному за рахунок значного еритроцитозу) і підвищеної в'язкості крові.

Цей етап формування ГХ позначають як *стадія II (стадія стабільної гіпертензії)*. На ній стадії ГХ рееструються стабільно підвищений АТ, а також ознаки пошкодження тканин і внутрішніх органів (гіпертрофія серця, виражений атеро- і артеріосклероз, нефросклероз та ін.).

**III стадія гіпертонічної хвороби** проявляється органічними змінами та характеризується ушкодженням структурних елементів, грубими розладами функцій тканин й органів з розвитком поліорганної недостатності.

Найбільш часто спостерігаються:

1. Виражений атеро- і артеріосклероз, що призводять до інфарктів у різних органах (найбільше часто міокарда) та інсультів.

2. Кардіоміопатії. Однією із причин є порушення збалансованості росту структур міокарда – комплекс зношування гіпертрофованого серця.

3. Склеротичне пошкодження нирок (первинно-зморщена нирка). Ця назва вказує на первинний гіпертензивний генез патології нирок при ГХ.

4. Дистрофічні й склеротичні зміни в інших органах (мозку, ендокринних залозах, сітківці, серці).

Описаний етап розвитку ГХ позначають як *стадія III або стадія органних змін*.

### **Принципи лікування АГ і ГХ**

**Етіотропний, патогенетичний і симптоматичний** принципи лікування АГ знайшли відбиття в програмах, алгоритмах і рекомендаціях ВООЗ, міжнародних і національних медичних організацій. Особливе значення вони мають при індивідуальній терапії як АГ, так й інших захворювань, у реалізації принципів доказової медицини.

*ВООЗ і Міжнародне суспільство гіпертензії (1999)* вважають, що в осіб молодого й середнього віку, а також у хворих на ЦД необхідно підтримувати АТ на рівні 130/85 мм рт. ст. Варто домагатися зниження АТ в осіб літнього віку до рівня 140/90 мм рт. ст. Разом з тим, необхідно пам'ятати, що надмірне зниження АТ при значній тривалості й виразності захворювання може призвести до гіпоперфузії життєво важливих органів – ГМ (гіпоксія, інсульт), серця (загострення стенокардії, ІМ), нирок (ниркова недостатність).

**Немедикаментозне лікування АГ** включає дієту, зниження надлишкової маси тіла, достатню фізичну активність, що досягається радикальною зміною способу життя.

**Інші методи лікування АГ:** психологічні (психотерапія, аутогенне тренування, релаксація), акупунктура, масаж, фізіотерапевтичні методи (електросон, гіпербарична оксигенація), водні процедури (плавання, душ, у т. ч. контрастний), фітотерапія (чорноплідна горобина, настойка глоду, пустирника, збір сушениці болотної, глодом, безсмертником, буркуном).

Одне з неодмінних умов ефективності лікування полягає в роз'ясненні пацієнтові з артеріальною гіпертензією особливостей перебігу хвороби («Хвороба не виліковується, але АТ ефективно знижується!»), тривалості перебігу (хронічне в більшості пацієнтів), залучення органів-мішеней, можливих ускладнень за відсутності належного контролю АТ. Разом із тим варто проінформувати пацієнта про ефективність сучасних антигіпертензивних засобів, що дозволяють домогтися нормалізації або зниження АТ в 90–95 % хворих, до яких вдаються за відсутності ефекту від немедикаментозної терапії.

**Медикаментозна терапія при АГ.** Основні принципи лікарського лікування формулюються у вигляді трьох тез:

- 1) починати лікування м'якої АГ необхідно з низьких доз ЛЗ;
- 2) варто застосовувати комбінації препаратів для збільшення їхньої ефективності й зменшення побічної дії;
- 3) потрібно використовувати препарати тривалої дії (12–24 год при однократному прийомі).

Наразі для лікування АГ застосовують **шість основних груп препаратів**: блокатори повільних кальцієвих каналів, діуретики,  $\beta$ -адреноблокатори, інгібітори АПФ, антагоністи (блокатори рецепторів) ангіотензину II,  $\alpha$ -адреноблокатори. Крім того, широко використовують препарати центральної дії (наприклад, клонідин), засобу з комбінованими ефектами (адельфан).

### **АРТЕРІАЛЬНА ГІПОТЕНЗІЯ**

Артеріальна гіпотензія – зниження АТ нижче 100/60 мм рт. ст. у чоловіків й 95/60 мм рт. ст. у жінок (межі норми при гарному самопочутті й повній працездатності).

Ізольоване зниження діастолічного тиску, наприклад, при недостатності півмісяцевих клапанів аорти або при тиреотоксикозі, не прийнято називати артеріальною гіпотензією (гіпотонією).

Зниження АТ тільки на одній руці (як, наприклад, при хворобі Такаясу) також не слід відносити до артеріальної гіпотензії, тому що остання припускає загальне зниження АТ, точніше – зниження центрального АТ.

Розрізняють фізіологічну й патологічну артеріальну гіпотензію.

## **Фізіологічна АГ**

- 1) індивідуальний варіант норми (т. зв. нормальний низький АТ);
- 2) артеріальна гіпотензія високої тренуваності (спортивна артеріальна гіпотензія);
- 3) адаптивна (компенсаторна) артеріальна гіпотензія (характерна для мешканців високогір'я, тропіків, Заполяр'я).

## **Патологічна АГ**

### ***Гостра артеріальна гіпотензія***

1. Колапс – гостра недостатність кровообігу, що виникає внаслідок гострого зниження функції серця, швидкого падіння судинного тонуусу й/або зменшення ОЦК (гострий ІМ, ТЕЛА, важкі аритмії, внутрішньосерцеві блокади, алергічні реакції, крововтрата та ін.). Проявляється різким зниженням артеріального й венозного тиску, гіпоксією ГМ й пригніченням життєво важливих функцій організму.

2. Тривале зниження систолічного АТ нижче 90 мм рт. ст., що супроводжується анурією, симптомами порушень периферичного кровообігу й свідомості.

### ***Хронічна артеріальна гіпотензія***

1. Хронічна первинна артеріальна гіпотензія.
2. Артеріальна гіпотензія нейроциркуляторна (з нестійким зворотним перебігом і вираженою стійкою формою – гіпотонічна хвороба).
3. Артеріальна гіпотензія ортостатична ідіопатична (первинна вегетативна недостатність).
4. Хронічна вторинна (симптоматична) артеріальна гіпотензія з ортостатичним синдромом або без нього.

За ініціальною ланкою механізму розвитку виділяють нейрогенні, ендокринні й метаболічні артеріальні гіпотензії.

### **Нейрогенна артеріальна гіпотензія**

Виділяють центрогенну й рефлекторну артеріальну гіпотензію.

### **Центрогенна артеріальна гіпотензія**

Нейрогенна гіпотензія центрогенного генезу є результатом функціонального розладу ВНД або органічного ушкодження мозкових структур, що беруть участь у регуляції АТ.

### ***Артеріальна гіпотензія внаслідок порушень ВНД***

*Причина:* тривалий, повторний стрес, обумовлений необхідністю стримування рухових й емоційних проявів. Це приводить до розвитку невротичного стану.

*Механізм розвитку:*

- 1) перенапруження (і зрив) ВНД – невроз, він є ініціальною ланкою патогенезу гіпотензії;
- 2) невроз характеризується формуванням кірково-підкіркового комплексу порушення, яке поширюється на *парасимпатичні ядра* переднього гіпоталамуса й інші структури парасимпатичної НС (наприклад, на дорсальне рухове ядро *n. vagus*);
- 3) активація парасимпатичних впливів на ССС обумовлює зниження скорочувальної функції міокарда, ХОК й тонуусу резистивних судин; розвивається артеріальна гіпотензія.

Аргументом наведених вище уявлень показано, що велика питома вага людей зі слабким типом ВНД (з високою частотою розвитку в них невротичних станів) серед хворих артеріальною гіпотензією. Вважають, що саме такий механізм лежить в основі розвитку гіпотонічної хвороби. При хронічному перебігу включаються й інші патогенетичні ланки, що сприяє стабілізації АТ на зниженому рівні або навіть збільшує ступінь його зниження.

***Артеріальна гіпотензія внаслідок органічних змін у структурах мозку*** виникає при ушкодженні центральних (дієнцефальногіпоталамічних) і периферичних структур, що беруть участь у регуляції АТ.

*Найчастіші причини:* травми ГМ (при його струсі або забитті), порушення мозкового кровообігу (ішемія, венозна гіперемія), дегенеративні зміни в речовині ГМ (дегенерація нейронів екстрапірамідної системи, базальних ядер мозку, заднього ядра *n. vagus*),



порушення виділення в кров КА при фізичному навантаженні, зміні положення тіла з горизонтального у вертикальне (у цьому випадку нерідко розвиваються ортостатичні колапси й непритомності).

*Патогенез:*

- 1) зниження активності САС і виразності її ефектів на ССС;
- 2) відносна або абсолютна перевага ефектів парасимпатичної НС на серце й судини;
- 3) зниження тонуусу стінок артеріол, ЗПСО, ХОК.

### **Рефлекторна (рефлексогенна, провідникова) центрогенна артеріальна гіпотензія**

*Причина:* порушення проведення еферентних гіпертензивних імпульсів від судинорухового центру довгастого мозку до стінок судин і серця. Найбільш часто це розвивається при нейросифілісі, бічному аміотрофічному склерозі, сириномієлії, периферичних невротіях різного генезу (наприклад, діабетичного, інфекційного, нейротоксичного).

*Механізм розвитку* полягає в значному зменшенні або припиненні тонічних впливів симпатичної НС на стінки судин і серця. Це приводить до зниження ЗПСО і, відповідно, діастолічного АТ, а також до зменшення скорочувальної функції серця, величини ХОК й систолічного АТ. У результаті розвивається артеріальна гіпотензія.

### **Ендокринна артеріальна гіпотензія**

Розрізняють артеріальну гіпотензію надниркового, гіпофізарного, гіпотиреоїдного генезу.

#### **Артеріальна гіпотензія надниркового походження**

*Причини:* гіпотрофія кори надниркових залоз, пухлина кори надниркових залоз з руйнуванням паренхіми, крововилив у надниркову залозу (одну або обидві), туберкульозне ушкодження, деструкція надниркових залоз у результаті реакцій імунної аутоагресії, деструкція надниркових залоз у результаті травми, що призводить до їх ушкодження або руйнування.

*Патогенез.* Дефіцит КА, мінерало- і глюкокортикоїдів й/або недостатність їхніх ефектів обумовлюють зниження тонуусу стінок артеріол та ЗПСО, ОЦК і ХОК.

#### **Артеріальна гіпотензія при пошкодженні гіпофіза**

*Причина:* гіпофункція гіпофіза.

*Патогенез.* Розвиток артеріальної гіпотензії при пітуїтарній недостатності є результатом недостатнього ефекту вазопресину, АКТГ, ТТГ, СТГ. У підсумку гіпофізарна недостатність призводить до зниження тонуусу артеріол та ЗПСО, ОЦК, серцевого викиду. У сукупності ці зміни обумовлюють стійке зниження як систолічного, так і діастолічного АТ.

#### **Артеріальна гіпотензія при гіпотиреоїдних станах**

*Причина:* дефіцит Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> й/або їхніх ефектів.

*Механізми розвитку:* брадикардія розвивається внаслідок зниження або відсутності позитивного хронотропного ефекту тиреоїдних гормонів у зв'язку з їхнім дефіцитом, зниженням активності САС. Зниження величини серцевого викиду (ХОК). Зниження тонуусу стінок судин внаслідок їхніх дистрофічних змін і як результат – зменшення ЗПСО.

**Метаболічна артеріальна гіпотензія.** Артеріальна гіпотензія, викликана порушенням метаболізму речовин з гіпо- та гіпертензивною дією. Зустрічається рідко.

*Можливі причини.* Дистрофічні зміни в органах і тканинах (наприклад, при хронічних інтоксикаціях, інфекціях, голодуванні), які обумовлюють **зниження** вироблення й/або ефектів метаболітів з гіпертензивною дією (наприклад, ендотеліну, ПгЕ, тромбосану Аг, ангіотензиногену та ін.), падіння тонуусу міоцитів стінок артеріол, зниження скорочувальної функції міокарда. **Гіпогідратація організму** обумовлена зменшенням обсягу рідини в організмі у зв'язку зі зниженням інтенсивності метаболізму. Останній, як відомо, супроводжується утворенням води.

*Основними ланками патогенезу* є зниження тонуусу гладком'язових клітин стінок судин і внаслідок цього – ЗПСО, падіння скорочувальної функції серця, що веде до зменшення ХОК, зменшення вмісту води в організмі, у т. ч. обсягу циркулюючої рідини.

*Симптоми артеріальної гіпотензії:* слабкість, сонливість; дратівливість; емоційна порушення терморегуляції (холодні кисті й стопи); чутливість до зміни кліматичних умов; задишка й посилене серцебиття при фізичних навантаженнях; блідість шкіри; головний біль (зазвичай тупий, стягуючий, розпираючий або пульсуючий – частіше в лобово-скроневій або лобово-тім'яній ділянці); запаморочення; схильність до захитування, нудота, непритомність.

*Принципи терапії артеріальної гіпотензії.* Здоровий спосіб життя – кращий спосіб профілактики гіпотонії. Це раціональне харчування, фізичні навантаження, повноцінний відпочинок і процедури, що зміцнюють судини (масаж, контрастний душ, гідромасаж, плавання). Хворому варто уникати стресів.

Дата	Бал	Підпис викладача

## СУДИННА НЕДОСТАТНІСТЬ. АТЕРОСКЛЕРОЗ

**Актуальність теми.** Ця патологія займає провідне місце (близько 60 %) серед усіх причин смерті людей у розвинених країнах світу. Якщо ж проаналізувати причини виникнення серцево-судинних захворювань, то можна констатувати, що атеросклероз (АтС) лежить в основі не менше 90 % усіх випадків виникнення цієї патології. Таким чином, вивчення етіології, патогенезу і результатів АтС є для сучасної медицини вкрай актуальною проблемою.

**Загальна мета** – вивчити загальні закономірності виникнення, походження, розвитку і результату АтС.

### **Конкретні цілі:**

1. Сформувати знання про суть АтС.
2. Пояснювати механізми розвитку АтС.
3. Знати морфологічну характеристику, результати і значення АтС у патології людини.

### **Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навики**

### **Вміти:**

1. Класифікувати розділення судин за функціональним призначенням.
2. Розкрити нейрогуморальну регуляцію судинного тонуусу.

## ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Судинна недостатність. Етіологія і патогенез.
2. Атеросклероз, визначення поняття.
3. Теорії патогенезу атеросклерозу: ліпідної інфільтрації, тромбогенна, перекисна, моноклональна, імунокомплексна та ін.
4. Чинники ризику в патогенезі атеросклерозу: спадкова дисліпопротеїдемія, ожиріння, паління, АГ, стрес та ін.
5. Патогенез атеросклерозу.
6. Морфогенез атеросклерозу.
7. Патогенетична терапія атеросклерозу.

## ТЕОРЕТИЧНИМ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

**Судинна недостатність** – патологічний стан, що характеризується розладами загального або місцевого кровообігу, основою яких є недостатність гемодинамічної функції кровонесних судин внаслідок порушень їх тонуусу, прохідності, зменшення обсягу циркулюючої в них крові.

Залежно від поширеності проявів судинну недостатність підрозділяють на **системну**, провідною патогенетичною ланкою й основною ознакою якої є патологічне зниження системного АТ, і **регіонарну**, що проявляється місцевими розладами кровопостачання органів і тканин.

За темпами розвитку й перебігу розрізняють **гостру** й **хронічну** судинну недостатність.

Обов'язковим проявом системної гострої й хронічної судинної недостатності є **артеріальна гіпотензія**. При цьому гостра судинна недостатність характеризується швидким і вираженим падінням АТ – **колапсом**, який може мати прогресуючий характер, бути складовою частиною важких генералізованих порушень гемодинаміки при шоку або виражатися короткочасним, але глибоким порушенням кровопостачання органів і тканин, при якому насамперед випадає функція найбільш чутливої до ішемії кори ГМ, що проявляється минущою втратою свідомості – **непритомністю**.

#### **Етіологія і патогенез**

**Гостра судинна недостатність** – одна з форм т. зв. ургентної патології, що найчастіше зустрічається. Вона виникає при наступних станах:

- 1) важких загальних і черепно-мозкових травмах;
- 2) крововтраті;
- 3) різних хворобах серця;
- 4) великих опіках, гострих отруєннях;
- 5) інфекційних захворюваннях з важким перебігом;
- 6) органічних ушкодженнях і функціональних розладах ЦНС;
- 7) гіперчутливості барорецепторів каротидного синуса;
- 8) недостатності надниркових залоз та ін.

Як гостра, так і хронічна системна судинна недостатність характеризується зменшенням об'ємної швидкості кровотоку й інтенсивності обміну речовин крізь мембрани капілярів у всіх органах і тканинах організму через зниження тиску крові в артеріальній системі й капілярах. Наслідком цього є гіпоксія, дефіцит енергозабезпечення й порушення метаболізму в клітинах різних органів, призводить до часткового або повного випадання їхніх функцій. Гемодинамічною основою артеріальної гіпотензії може бути зниження серцевого викиду (ХОК), у т. ч. внаслідок зменшення венозного повернення; зниження периферичного опору кровотоку (переважно на рівні прекапілярів), зменшення ОЦК або сполучення цих факторів.

При гострій судинній недостатності відповідно до провідного значення недостатності будь-якого із геодинамічних механізмів формування *кров'яного тиску* можна виділити три варіанти колапсу – кардіогенний, ангиогенний і гіповолемічний (розвивається внаслідок абсолютного зменшення ОЦК при крововтраті або зневодненні організму).

У патогенезі хронічної системної судинної недостатності беруть участь ті ж гемодинамічні порушення, що й при гострій, але постійно діючі причини, що формуються на основі хронічного захворювання серця, судин або апарату їхньої регуляції.

#### **Клінічна картина та діагноз**

Об'єктивною і достатньою для обґрунтування діагнозу системної судинної недостатності ознакою є *патологічне зниження АТ*. Однак абсолютна величина АТ через виражені коливання індивідуальної норми не може бути оцінена як патологічна без урахування інших проявів судинної недостатності, особливо гострої, тому що остання може розвинути при величині АТ у межах формальної норми (наприклад, в осіб з вихідною АТ) і бути відсутньою при значеннях АТ нижче 100/60 мм рт. ст. (в осіб з т. зв. фізіологічною артеріальною гіпотензією). Тому діагноз гострої судинної недостатності встановлюють на підставі *сукупності симптомів недостатності системної гемодинаміки*, які можуть формувати клінічну картину непритомності, колапсу або шоку.

**Хронічна системна судинна недостатність** має свої особливості, які залежать від її етіології та патогенезу, однак виділяють і загальну для більшості її етіологічних форм сукупність симптомів. До них належать наступні:

- 1) низький АТ,
- 2) скарги хворого на загальну слабкість і швидко стомлюваність при фізичному й розумовому навантаженні, нерідко мерзлякуватість;
- 3) схильність до гіпотермії (якщо немає поточної хронічної інфекційної інтоксикації);

- 4) ортостатична непритомність;
  - 5) тахікардія (за винятком судинної недостатності при аддісоновій хворобі, синдромі Шая–Дрейджера та інших захворюваннях, що супроводжуються брадикардією);
  - 6) малий пульс на променевих артеріях, особливо при вертикальному положенні тіла.
- Патогенетичний діагноз уточнюють за допомогою дослідження величини серцевого викиду і середнього АТ для розрахунку ЗПСО кровотоку, проведення ортостатичних проб.

## АТЕРОСКЛЕРОЗ

**Атеросклероз (АтС)** – захворювання, що виникає в результаті первинної альтерації ендотелію судин, що вражає переважно артерії м'язового і м'язово-еластичного типу, в основі якого лежить запальний процес і порушення транспортної функції ліпопротеїнів, що виявляється імбібіцією судинної стінки ліпідами з подальшим розвитком навколо цих відкладень реактивних змін.

Панує точка зору, що АтС – *багатофакторне захворювання*. Фактори, які сприяють його розвитку, прийнято називати *факторами ризику*. Виконані в багатьох країнах світу епідеміологічні дослідження дозволяють виділити цілий ряд таких факторів ризику.

### Етіологія атеросклерозу

1. **Вік.** Різке збільшення частоти атеросклеротичного ушкодження судин у зв'язку з віком, особливо помітне після 30 років. У віці 40–70 років АтС і ІМ атеросклеротичної природи трапляються у чоловіків частіше, ніж у жінок (у середньому в 3–4 рази). Після 70 років захворюваність на АтС серед чоловіків і жінок приблизно однакова.

2. **Спадковість.** Хоч атеросклероз не належить до суто спадкових патологій, генетичні детермінанти впливають на результат впливу факторів навколишнього середовища (спосіб життя, характер харчування, шкідливі звички й ін.). Ідентифіковано щонайменше 6 мутантних генів – кандидатів на роль ендогенних факторів, що визначають розвиток АтС. Подібні гени одержали назву кандидатних генів. Одним із них є ген, що кодує рецептор ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Американські вчені J. Goldstein й M. Brown розробили концепцію про те, що недолік або дисфункція названих рецепторів призводять до розвитку спадкової гіперхолестеринемії. У хворих з такою патологією концентрація ЛПНЩ у крові може в 8–10 разів перевищувати їхній нормальний рівень. На роль кандидатних генів АтС претендує також ген, що кодує структуру транспортного білка ефіру холестерину (ХС). Мутація цього гена супроводжується порушенням транспорту ХС із крові в печінку й відкладенням його надлишку в інтимі артерій.

Встановлено, що важливу роль у генезі АтС грає ген, що кодує структуру ангіотензинконвертази ферменту, що каталізує біосинтез ангіотензину-II. Цей мутантний ген позначили латинською буквою D. Установлено, що в людей, гомозиготних за даним геном, зростає рівень ангіотензину-II, що викликає вазоконстрикцію й сприяє надлишковій проліферації гладком'язових клітин, що беруть участь у формуванні АтС-бляшки.

3. **Дисліпопротеїнемія.** Оптимальний рівень загального ХС в крові – 5,2–6,0 ммоль/л (200–230 мг%). На процес атерогенезу впливає не стільки рівень загального ХС крові, скільки порушення оптимального співвідношення між різними фракціями ліпопротеїдів. У зв'язку із цим для клініки важливим є визначення трьох основних показників плазми крові, взятої натщесерце: загального ХС; ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВП); тріацилгліцеролів (ТГ).

**Загальний ХС** – це сума ХС, що входить до складу трьох ліпопротеїдів: *загальний ХС = ХС ЛПВЩ + ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) + ХС ЛПНЩ.*

На практиці користуються визначенням так *названого коефіцієнту атерогенності.*

*Коефіцієнт атерогенності (КА)* – розрахунковий показник ступеня ризику розвитку атеросклерозу у людини. Визначається за кількістю в крові ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ЛПВЩ, загального ХС. У здорових людей значення цього коефіцієнта не перевищує 2–3 (максимум 3,5). Розрахунок КА являє собою відношення вмісту ХС ЛПНЩ і ЛПДНЩ до вмісту ХС ЛПВЩ.

4. **Артеріальна гіпертензія.** Поєднання АТС та АГ зустрічається настільки часто, що неодноразово виникали судження про етіологічну і патогенетичну спільність цих захворювань. Стійке підвищення кров'яного тиску будь-якої етіології набагато прискорює розвиток АТС. Це обумовлено тим, що спазм артерій супроводжується здавлюванням у їхній стінці власних кровоносних і лімфатичних судин (**vasa vasorum**) і, як наслідок, порушенням відтоку ліпідів з інтими й медії. Крім того, підвищений тонус судин стимулює проліферацію гладком'язових клітин, що сприяє формуванню АТС-бляшки.

5. **Нераціональне харчування.** Вживання в їжу надлишкової кількості тваринних жирів і продуктів, багатих на ХС, у сполученні з дефіцитом у дієті рослинних жирів, вітамінів і мікроелементів є причиною розвитку гіперхолестеринемії, збільшення вмісту атерогенних ліпопротеїдів одночасно зі зниженням рівня ЛПВЩ.

6. **Ожиріння.** Відомо, що для чоловіків у віці 40–69 років, у яких надлишкова маса тіла становить 30 % і більше, показник смертності від захворювань, безпосередньо пов'язаних з АТС, збільшується на 40 %, а в жінок того ж віку – на 35 %. Зазвичай ожиріння супроводжується гіперхолестеринемією і збільшенням концентрації атерогенних ліпопротеїдів.

7. **Стрес і хронічна психоемоційна напруга.** Вважається визнаним, що надмірні, особливо тривалі стресові ситуації сприяють розвитку АТС. Активація САС з підвищенням концентрації КА у крові. У результаті в жирових депо підсилюються процеси ліполізу й відбувається мобілізація ЖК, які, виділяючись у надлишковій кількості, не утилізуються, а використовуються у синтезі ліпідів, у т. ч. ХС, ТГ та атерогенних ліпопротеїдів.

8. **Гіподинамія.** Малорухомий спосіб життя, різке зменшення фізичного навантаження (гіподинамія), властиві сучасній людині – важливий фактор атерогенезу. На користь цього положення свідчать менша захворюваність АТС серед осіб, які працюють фізично, й більша – в осіб, що займаються розумовою працею; більш швидка нормалізація рівня ХС у сироватці крові, після надлишкового надходження його ззовні, під дією фізичного навантаження.

9. **Гормональні порушення.** До ендокринних факторів, що сприяють виникненню АТС, належать ЦД і гіпотиреоз. При ЦД в організмі порушується не тільки утилізація глюкози, але й метаболізм ацетил-КоА, що у цьому випадку не окисляється в циклі Кребса, а використовується для синтезу ХС та ліпідів, що сприяє формуванню діабетичної дисліпопротеїнемії з подальшим розвитком АТС. Гіпофункція ЩЗ є однією із причин прогресування АТС. Це пов'язане з тим, що Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> стимулюють катаболізм ліпідів й їхнє окислювання в циклі Кребса, а їх дефіцит сприяє перевазі процесів синтезу ліпідів над їхнім розпадом і, як наслідок, збільшенню вмісту ХС та атерогенних ліпопротеїдів у плазмі крові.

10. **Паління** супроводжується досить вираженим і тривалим збільшенням рівня ХС та атерогенних ліпопротеїдів у крові. Поряд із цим нікотин викликає спазм артерій, у т. ч. й *v. vasorum*, порушуючи мікроциркуляцію в судинній стінці, і стимулює проліферацію гладком'язових клітин, підвищує згортання крові й сприяє тромбоутворенню в ділянці АТС-бляшки.

11. **Інтоксикації.** Вплив алкоголю, інтоксикації бактеріального походження й викликані різними хімічними речовинами також є факторами розвитку АТС. Відзначалися не тільки загальні порушення жирового обміну, властиві АТС, але і типові дистрофічні й інфільтративно-проліферативні зміни в артеріальній стінці.

12. **Подагра.** При подагрі вражаються не тільки суглоби, але й судини (переважно нирок, серця, легенів), що може створювати додаткові умови для прискореного розвитку АТС-бляшок.

### **Патогенез атеросклерозу**

Теорії патогенезу АТС укладаються в рамки двох основних положень:

1) первинним при атеросклерозі є порушення ліпідного обміну, а вторинним – ушкодження артеріальної стінки;

2) основною ланкою патогенезу АТС є ушкодження клітинних, сполучнотканинних й інших структур артеріальної стінки різної етіології.

В основі порушення ліпідного обміну лежить модифікація ліпопротеїдів (ЛП). Причин модифікації ЛП досить багато, проте основним з них є їх переокиснення. В результаті переокиснення «нормальні» ЛП набувають атерогенних властивостей, які пояснюються двома причинами. По-перше, модифіковані ЛП можуть без будь-яких обмежень накопичуватися у макрофагах, що змушує їх перетворюватися на «пінисті» клітини – один з основних чинників морфогенезу АтС. Відомо, що макрофаги в нормі поглинають надлишок ЛПНЩ, метаболізують їх і запобігають перевантаженню клітин ендотелію судин ХС. Цей процес регулюється за принципом зворотного зв'язку: при заповненні макрофага достатньою кількістю ЛПНЩ чутливість рецепторного апарату макрофага до ЛПНЩ різко падає й він перестає їх поглинати. Модифіковані ЛПНЩ порушують цей регуляційний зв'язок, і макрофаги поглинають ці ліпопротеїни без будь-яких обмежень, аж до їхнього повного перевантаження й перетворення на «пінисті» клітини.

**Механізми формування АтС-бляшки.** Представлена нижче схема ілюструє механізми утворення АтС-бляшки. Основними пусковими механізмами, що забезпечують її формування, є альтерація судинного ендотелію, місцевий запальний процес, що виникає в результаті альтерації, концентрація «пінистих» клітин, що містять ЛПНЩ, а, отже, і велика кількість ХС у субендотелії. Перевтілені у «пінисті» клітини, перевантажені модифікованими ЛПНЩ макрофаги руйнуються за рахунок некрозу та апоптозу, ХС відкладається в субендотелії. Процес загибелі «пінистих» клітин ще більше стимулює запалення за рахунок утворення прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1, фактора некрозу пухлин та ін.). У цей же період часу відбувається активація гладком'язових клітин. Під впливом ряду ростових факторів і прозапальних цитокінів вони набувають рухливості, мігрують із медії в інтиму та субендотеліальний шар і там стають секреторно активними. Продукований ними колаген утворює сполучнотканинний шар покриття АтС-бляшки. Сформована АтС-бляшка вступає у власний цикл розвитку.

#### **Руйнування атеросклеротичної бляшки**

Як відомо, одним із важких наслідків АтС є виразка АтС-бляшки (стадія атероматозної виразки), у результаті якої бляшка стає потужним фактором тромбоутворення, а детрит, що втримується в ній, набуває властивостей мікроемболів.

Окрім суто фізичних механізмів руйнування бляшки (вплив на покриття току крові), описані й механізми апоптозу, завдяки яким руйнуються такі клітинні складові, як ендотеліоцити та гладком'язові клітини.

#### **Загальна схема патогенезу атеросклерозу**

Основними ланками патогенезу АтС є альтерація судинного ендотелію, що розвиває локальний запальний процес, зміна властивостей ЛПНЩ (їх переокисна модифікація ЛПНЩ), накопичення й, надалі, руйнування «пінистих» клітин у субендотелії, формування АтС-бляшки та її руйнування. Проте на схильність до АтС, інтенсивність його розвитку більшу роль грають різноманітні фактори ризику, які прийнято розподіляти на некеровані фактори ризику (спадковість, вік, стать) і керовані фактори ризику (АГ, стрес, гормональні порушення, нераціональне харчування, ожиріння, гіподинамія та ін.). Негативний вплив факторів ризику на організм можна простежити протягом всіх стадій АтС: від доліпідної стадії до стадії атероматозної виразки. Загальне поняття про патогенез АтС дає схема, що наведена нижче.

#### **Принципи патогенетичної терапії атеросклерозу**

При легкому ступені гіперхолестеринемії (5,2–6,5 ммоль/л у плазмі крові) рекомендується дієта зі значним зменшенням у їжі жирів і продуктів із високим вмістом холестерину.

При помірній (6,5–7,8 ммоль/л) та високій гіперхолестеринемії (> 7,8 ммоль/л) поряд із дієтою застосовуються препарати, що знижують ступінь ліпідемії: препарати групи **статинів**, завдяки яким зменшується утворення мевалонової кислоти – попередниці ХС. Для лікування й профілактики прогресування атеросклеротичного процесу необхідне лікування тих захворювань, на тлі яких АтС розвивається найбільш інтенсивно (ПД, гіпофункція ЩЗ та ін.).

Варто мати на увазі, що в окремих випадках можливо й застосування хірургічних методів лікування проявів АтС у кровоносних судинах життєво важливих органів (серце, ГМ).

### **Закінчення та ускладнення атеросклерозу**

1. Підвищення чутливості кровоносних судин до спастичних впливів.
2. Звуження просвіту судин за рахунок бляшок і потовщення стінок.
3. Виникнення основи для виникнення тромбів (ушкодження ендотелію).
4. Виникнення емболів у зв'язку з попаданням детриту у просвіт судин.

Ці фактори можуть призвести до розвитку ІХС, ІМ, ішемічних інсультів, ішемічної хвороби кишечника, АтС ниркових артерій, ішемічного захворювання кінцівок та ін.

Дата	Бал	Підпис викладача

## **ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ. ДИХАЛЬНА НЕДОСТАТНІСТЬ**

**Актуальність теми.** Система зовнішнього дихання (ЗД) є однією з найважливіших систем життєзабезпечення організму, головне завдання якої – забезпечення тканин  $O_2$  і виведення  $CO_2$  з організму. Вивчення етіології і патогенезу порушень ЗД потрібне для практичної діяльності лікаря, оскільки дихальна недостатність (ДН) виникає при різних захворюваннях дихальної системи (ДС), а також може бути наслідком порушення функцій інших органів і систем.

**Загальна мета** – уміти охарактеризувати задишку як прояв порушень ЗД, пояснювати головні причини і механізми її розвитку.

### **Конкретні цілі**

1. Розкрити суть понять «Патологічне дихання», «задишка».
2. Класифікувати патологічні типи дихання, види задишки.
3. Моделювати на кролику різні види задишки, показати роль рефлекторних впливів і порушень функції верхніх дихальних шляхів (ВДШ) у походженні задишки.
4. Виділити основні ознаки і прояви задишки, пояснити основні механізми їх виникнення

### **Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навики.**

### **Вміти:**

1. Пояснити роль механорецепторів (рефлексу Герінга–Брейера) в регуляції ЗД.
2. Інтерпретувати хеморецепторну регуляцію ЗД.
3. Пояснити вплив зміни частоти і глибини ЗД на його ефективність.

## **ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Визначення понять «дихання», «зовнішнє дихання», «клітинне (тканинне) дихання». Чинники, що визначають ефективність функціонування системи ЗД.
2. Показники функціонального стану системи ЗД (легеневі об'єми і місткості) та їх зміни при патології ЗД.
3. Дихальна недостатність. Типи. Причини. Типові порушення ЗД.
4. Альвеолярна гіповентиляція. Визначення поняття. Головні причини. Патогенез. Форми. Прояви. Альвеолярна гіпервентиляція. Причини. Форми. Прояви.
5. Порушення перфузії легенів. Легенева гіпертензія: форми, головні причини, патогенез. Легенева гіпотензія: форми, головні причини, патогенез.
6. Порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень. Причини, варіанти.
7. Порушення дифузійної здатності легенів. Причини. Механізми.
8. Прояви недостатності ЗД. Задишка: види, механізми. Періодичне дихання: види, механізми. Асфіксія: причини, види, механізми.
9. Особливості патології ЗД у дітей. Респіраторний дистрес-синдром дорослих. Причини. Патогенез. Прояви.

## ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

**Дихання** сукупність процесів, що забезпечують надходження в організм кисню і видалення вуглекислого газу (зовнішнє дихання), а також використання кисню клітинами і тканинами для окислення органічних речовин зі звільненням енергії, необхідної для їх життєдіяльності (т.зв. клітинне, або тканинне, дихання).

Під **зовнішнім диханням (ЗД)** розуміють газообмін між організмом і довкіллям, що включає поглинання  $O_2$  і виділення  $CO_2$ , а також транспорт цих газів усередині організму.

**Клітинне або тканинне дихання** сукупність біохімічних реакцій у клітинах живих організмів, в ході яких відбувається окислення вуглеводів, ліпідів і амінокислот до  $CO_2$  і  $H_2O$ . Вивільнена енергія запасується у хімічних зв'язках **макроергічних** з'єднань (АТФ та ін.) і може бути використана за необхідністю.

### Легеневі об'єми та місткості

**Дихальний об'єм (ДО)** об'єм повітря, яке вдихає і видихає людина під час спокійного дихання. У дорослої людини ДО складає приблизно 500 мл, величина його залежить від умов виміру (спокій, навантаження, положення тіла). ДО розраховують як середню величину після виміру приблизно шести спокійних дихальних рухів.

**Резервний об'єм вдиху (РОВд)** – це максимальний об'єм повітря, яке здатний вдихнути випробовуваний після спокійного вдиху. Величина РОВд складає 1,5–1,8 л.

**Резервний об'єм видиху (РОВид)** – максимальний об'єм повітря, яке людина додатково може видихнути з рівня спокійного видиху. Величина РОВид нижче в горизонтальному положенні, ніж у вертикальному, зменшується при ожирінні. Вона в середньому дорівнює 1,0–1,4 л.

**Залишковий об'єм (ЗО)** – об'єм повітря, яке залишається в легенях після максимального видиху. Величина залишкового об'єму дорівнює 1,0–1,5 л.

**Життєва місткість легенів (ЖМЛ)** включає дихальний об'єм, резервний об'єм вдиху, резервний об'єм видиху. У чоловіків середнього віку ЖМЛ варіює в межах 3,5–5,0 л і більше. Для жінок типові нижчі величини (3,0–4,0 л). Залежно від методики виміру розрізняють ЖМЛ вдиху, коли після повного видиху робиться максимально глибокий вдих і ЖМЛ видиху, коли після повного вдиху робиться максимальний видих.

**Місткість вдиху (Мвд)** дорівнює сумі дихального об'єму і резервного об'єму вдиху. У людини Мвд складає в середньому 2,0–2,3 л.

**Функціональна залишкова місткість (ФЗМ)** – об'єм повітря в легенях після спокійного видиху. ФЗМ є сумою резервного об'єму видиху і залишкового об'єму. На величину ФЗМ істотно впливає рівень фізичної активності людини і положення тіла: ФЗМ менша в горизонтальному положенні тіла, ніж у положенні сидячи або стоячи. ФЗМ зменшується при ожирінні внаслідок зменшення загальної розтяжності грудної клітки.

**Загальна місткість легенів (ЗМЛ)** – об'єм повітря в легенях після закінчення повного вдиху. ЗМЛ розраховують двома способами:  $ЗМЛ = ЗО + ЖМЛ$  або  $ЗМЛ = ФЗЛ + Мвд$ .

Статичні легеневі об'єми можуть знижуватися при патологічних станах, що призводять до обмеження розпрямлення легенів. До них відносяться нейром'язові захворювання, хвороби грудної клітки, живота, ураження плеври, що підвищує жорсткість легеневої тканини, і захворювання, що викликають зменшення числа функціонуючих альвеол (ателектаз, резекція, рубцеві зміни легень).

**Дихальна недостатність (неадекватність ЗД)** – патологічний стан, що характеризується одним з двох типів порушень:

- 1) система ЗД не може забезпечити нормальний газовий склад крові;
- 2) нормальний газовий склад крові забезпечується за рахунок підвищеної роботи системи ЗД. Залежно від характеру перебігу розрізняють наступні **типи ДН**: гостра і хронічна ДН.



## Причини дихальної недостатності

### Основні причини дихальної недостатності:

1. **Легеневі** (інтрапульмональні) причини. До них відносяться усі варіанти розладів (парціальні і змішані) газообмінної функції легенів: вентиляції, перфузії, вентиляційно-перфузійних співвідношень, дифузії газів через альвеолярно-капілярну мембрану.

### 2. **Позалеженеві** (екстрапульмональні) причини:

– розлади механізмів нейрогенної регуляції ЗД (наприклад, при травмах, інсультах, пухлинах мозку);

– порушення реалізації еферентних регуляторних дій у нервово-м'язових синапсах міжреберних м'язів і діафрагми (наприклад, при поліомієліті, міастеніях, поліневритах);

– розлади функції дихальної мускулатури (наприклад, при міалгіях і міодистрофіях міжреберних м'язів);

– порушення дихальних екскурсій грудної клітки (наприклад, при травмах ребер або хребта, анкілозі суглобів ребер);

– системна недостатність кровообігу в легенях (наприклад, при СН або анеміях).

Розрізняють наступні типи порушення системи ЗД (рис. 28)

1. Порушення альвеолярної вентиляції: альвеолярна гіповентиляція, альвеолярна гіпервентиляція.

2. Порушення перфузії легенів.

3. Порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень.

4. Порушення дифузійної здатності легенів.

5. Змішані форми.



Рис. 28. Механізми дихальної недостатності

## ПОРУШЕННЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ

### Альвеолярна гіповентиляція

Зниження хвилинного об'єму (ХО) вентиляції легенів і ефективною альвеолярної вентиляції позначається як **альвеолярна гіповентиляція**. Це типова форма порушення системи ЗД, при якій ХО альвеолярної вентиляції менше за газообмінну потребу організму за певний відрізок часу. В основі розвитку лежать два основні механізми: розлади біомеханіки дихання; порушення механізмів регуляції ЗД.

### Розлади біомеханіки дихання

Прийнято виділяти **обструктивний** і **рестриктивний** типи гіповентиляційних розладів дихання.

**Обструктивний тип** (лат. *obstructio* – перешкода) розладів дихання характеризується зменшенням прохідності повітряних шляхів. Патологічну основу цього типу патології складає зростання так званого «резистивного» (нееластичного) опору потоку повітря. У зв'язку з цим знижується об'єм вентиляції відповідних ділянок легенів, зростає робота

дихальних м'язів, збільшується енергозабезпечення (енерговитрата) апарату ЗД. Порушення прохідності ВДШ виникають при їх частковій або повній obturaції, наприклад, при западанні язика уві сні, в умовах наркозу, в коматозному стані; попаданні їжі або чужорідних тіл у трахею; закупорці дихальних шляхів мокротинням, блювотними масами, слизом або меконієм у новонароджених; при потовщенні СО трахеї і бронхів при запаленні, при набряку гортані; при компресії ВДШ пухлиною та ін.

Головними патогенетичними механізмами порушення прохідності нижніх дихальних шляхів є бронхо- і бронхіолоспазм; спадання дрібних бронхів при втраті легеньми еластичних властивостей; звуження просвіту повітряних шляхів унаслідок розвитку набряко-запальних змін стінки бронхів; obturaція бронхіол патологічним вмістом (кров'ю, ексудатом і так далі); компресія дрібних бронхів в умовах підвищення трансмурального тиску (наприклад, при кашлі).

Альвеолярна гіповентиляція обструктивного типу нерідко виникає і при втраті легеньми еластичних властивостей, оскільки просвіт повітроносних шляхів значною мірою залежить від еластичності легеневої тканини. Переповнення легенів повітрям може бути гострим (напад БА, астматичний бронхіт) або мати хронічний характер (різні види емфіземи легенів).

Важливе діагностичне значення в клініці має форсована спірометрія. Визначають два показники: 1) об'єм одnoseкундного форсованого видиху (ОФВ<sub>1</sub>) і 2) життєва місткість легенів (ЖМЛ). Далі зазвичай ОФВ<sub>1</sub> виражають у відсотках від ЖМЛ (індекс Тиффно). Процентне відношення одnoseкундного об'єму до ЖМЛ показує, яку частину ЖМЛ випробовуваний може реально використати. Якщо це відношення нижче 70 %, то сталося порушення прохідності дихальних шляхів.

До рестриктивних порушень (лат. *restrictio* – обмеження, зменшення) системи ЗД відносять гіповентиляційні розлади, що виникають внаслідок обмеження розпрямлення легенів. Виділяють дві групи чинників (внутрішньолегеневі і позалегеневі), що спричиняють обмежувальні порушення вентиляції легенів.

Патогенетичну основу легеневої форми рестриктивних розладів є збільшення еластичного опору легенів. Величина цього опору залежить від розтяжності паренхіми легенів. Під розтяжністю розуміють зміни об'єму легенів на одиницю зміни транспульмонального тиску.

Рестриктивний тип розладів спостерігається, наприклад, при великих пневмоніях, пневмофіброзі, ателектазах, пухлинах і кістах легенів. Дифузне міжальвеолярне і перибронхіальне розростання СТ викликає зменшення здатності легенів розтягуватися під час інспірації. Внаслідок цього глибина вдихів зменшується, а ЧД збільшується за рахунок переважного укорочення видиху – так зване «коротке» (чи поверхневе) дихання. Велике значення в розвитку цього типу розладів має дефіцит *сурфактантів* — антиателектатичних чинників легеневого походження. Ушкоджуючу дію на сурфактантну систему чинять хлор, тютюновий дим, етиловий спирт, іонізуюча радіація, O<sub>2</sub> у підвищених концентраціях, багато мікроорганізмів і вірус грипу.

До клінічно значимих форм **рестриктивної альвеолярної гіповентиляції** відносяться апнейстичне дихання, ускладнене дихання і періодичні форми дихання.

**Апнейстичне дихання** – це тимчасові зупинки дихання, що характеризуються подовженим вдихом за рахунок судомного скорочення дихальних м'язів і порівняно нетривалим видихом. Апнейстичне дихання спостерігається при інфаркті моста мозку, гострій вираженій гіпоксії, отруєнні барбітуратами.

**Дихання типу «гаспінг»** (від англ. *gasp* – ускладнене дихання, задуха). Спостерігається в азональному стані. Характеризується глибокими судомними короткими вдихами, великими проміжками між ними, відсутністю реакцій на аферентні дії (наприклад, больові або підвищення вмісту вуглекислоти в крові).

**Періодичні форми дихання** характеризуються періодами посилення дихальних рухів з подальшим їх послабленням і періодами апное. До них відносять дихання Біота, Чейна–Стокса.

**Прояви рестриктивного типу гіповентиляції легенів:** зменшення показників загальної місткості легенів, залишкового об'єму легенів, ЖМЛ (цей показник прямо відбиває міру рестрикції легенів).

У реальних умовах при захворюванні органів дихання є поєднання і обструктивних, і рестриктивних порушень, тобто це змішана вентиляційна недостатність, проте одна з форм може переважати.

### **Порушення механізмів регуляції ЗД**

#### ***Найчастіші причини:***

- 1) травми і новоутворення в ділянці довгастого мозку;
- 2) здавлювання ГМ (при набряку або запаленні, крововиливах у речовину мозку або шлуночки);
- 3) гостра виражена гіпоксія різного генезу;
- 4) інтоксикації (етанолом, наркотичними засобами, ендотоксинами, що утворюються при уремії або печінковій недостатності тощо);
- 5) деструктивні зміни у тканині мозку (при енцефаліті, розсіяному склерозі, сирингом'єлії, сифілісі та ін.).

Розлади центральної регуляції вентиляції легенів виникають в основному внаслідок порушень функції дихального центру (ДЦ). Відомо, що ритмічна активність ДЦ можлива лише за умови безперервного припливу до нього збудливих аферентних сигналів, які врешті-решт перетворюються на залпи, що передаються до дихальних м'язів.

Патогенетичний ланцюг альвеолярної гіповентиляції полягає в наступному. В результаті характерного для гіповентиляції малого (поверхневого) дихання відбувається зменшення хвилинного об'єму вентиляції легенів, що веде до недостатнього вентиляційного обміну газів. Це призводить послідовно до зниження  $pO_2$  в альвеолярному повітрі, зниження напруги  $O_2$  в крові, що відтікала від альвеол, зниження насичення гемоглобіну киснем, зниження вмісту  $O_2$  в артеріальній крові, тобто до гіпоксемії. Зменшується також виведення  $CO_2$ . Таким чином, альвеолярна гіповентиляція включає **артеріальну гіпоксемію і артеріальну гіперкапію**.

#### **Прояви порушення регуляції дихання:**

**Брадипное** – рідке (менше 12 дихальних рухів за хвилину) дихання. Рефлекторне зменшення ЧД спостерігається при підвищенні АТ (рефлекс з барорецепторів дуги аорти), при гіпероксії в результаті виключення хеморецепторів, чутливих до пониження  $PaO_2$ .

При стенозуванні великих дихальних шляхів виникає рідке і глибоке дихання, що називається **стенотичним**. При цьому повітря повільніше, ніж в нормі, надходить у ДШ. Відповідно розтягування легенів, подразнення рецепторів вагуса і рефлекторне гальмування акту вдиху запізнюється, тобто запізнюється рефлекс Герінга–Брейера. Тому дихання буде рідше, ніж зазвичай. Велика глибина вдиху пояснюється тим, що для досягнення тієї міри розтягування легенів і подразнення закінчень вагуса, яка потрібна для гальмування вдиху і перемикавання на видих, легені повинні розтягнутися більше, ніж у нормі, оскільки розтягування здійснюється повільно. При стенотичному диханні об'єм легеневої вентиляції не змінений або навіть збільшений, проте при значному стенозі ДЦ глибина дихальних рухів зменшується і вони залишаються рідкісними. При цьому зменшується об'єм легеневої вентиляції і може розвинутися гіпоксемія. Брадипное виникає при гіпокапнії, що розвивається при підйомі на велику висоту (гірська хвороба). Пригнічення ДЦ і розвиток брадипное може спостерігатися при тривалій гіпоксії (перебування в умовах розрідженої атмосфери, НК та ін.), дії наркотичних речовин, органічних ураженнях ГМ.

**Поліпное (тахіпное)** – часте (більше 24 дихальних рухів за хвилину) поверхневе дихання, що призводить до альвеолярної гіповентиляції і функціональної недостатності ЗД. Розвивається тахіпное в результаті порушень газового обміну з накопиченням в крові  $CO_2$  і зменшенням вмісту  $O_2$ . Це веде до зниження порогу подразнення нервово-рефлекторного апарату в альвеолах, що обумовлює гальмування вдиху при неповному розправленні

альвеол. У результаті цього зменшується амплітуда дихальних рухів. Компенсаторне почастищення дихання не може ліквідувати недостатність дихання, що виникає у зв'язку зі зменшенням його глибини.

Тахіпное можуть викликати:

1. Великі ураження органів дихання запального і незапального походження (гострі пневмонії, ексудативний плеврит, спонтанний пневмоторакс, дифузний пневмосклероз легенів), які призводять до виключення з дихальної функції значної частини легенів.

2. Біль у грудній клітці, черевній стінці (призводить до обмеження глибини дихання і збільшення його частоти, розвивається щадне дихання).

3. Тромбоемболія легеневої артерії.

4. Захворювання органів кровообігу, що супроводжуються недостатністю кровообігу.

5. Різка анемія.

6. Гарячкові захворювання, що супроводжуються підвищеною температурою і явищами інтоксикації.

7. Торпідна фаза шоку.

8. Неврологічні захворювання, що призводять до підвищення внутрішньочерепного тиску.

9. Істерія, що супроводжується частим поверхневим диханням («дихання мисливської собаки»).

**Гіперпное** – глибоке і часте дихання. Відзначається при підвищенні основного обміну, при фізичному і емоційному навантаженні, тиреотоксикозі, лихоманці. Якщо гіперпное викликане рефлекторно і не пов'язане з підвищенням споживання  $O_2$  і виведенням  $CO_2$ , то гіпервентиляція призводить до гіпокапнії, газового алкалозу. Це виникає внаслідок інтенсивної рефлекторної або гуморальної стимуляції ДЦ при анеміях, ацидозі, зниженні змісту  $O_2$  у вдихуваному повітрі. Крайня міра збудження ДЦ проявляється у вигляді дихання Куссмауля.

**Апноє** – відсутність дихання, але зазвичай мається на увазі тимчасова зупинка дихання. Може виникнути рефлекторно при швидкому підвищенні АТ (рефлекс із барорецепторів), після пасивної гіпервентиляції пацієнта під наркозом (зниження  $PaO_2$ ). Апноє може бути пов'язане зі зниженням збудливості ДЦ (при гіпоксії, інтоксикаціях та ін.). Гальмування ДЦ аж до його зупинки може виникати при дії наркотичних препаратів (ефір, хлороформ, барбітурати та ін.), при зменшенні вмісту  $O_2$  у вдихуваному повітрі. Одним із варіантів апноє є **синдром порушення нічного сну** (чи синдром нічного апноє), що проявляється в короткочасних зупинках дихання уві сні (5 нападів і більше за 1 годину становлять загрозу для життя хворого). Синдром проявляється безладним гучним хрипінням, що чергується з тривалими паузами від 10 с до 2 хв. При цьому розвивається гіпоксемія. Часто у пацієнтів відзначається ожиріння, іноді гіпотиреоз.

#### **Альвеолярна гіпервентиляція**

##### **Причини альвеолярної гіпервентиляції:**

1) неадекватний режим ШВЛ (наприклад, при проведенні наркозу, переводі пацієнта на штучне дихання при травмі мозку або комі);

2) стрес-реакції, невротичні стани (наприклад, істерії або фобії);

3) органічні ушкодження мозку (наприклад, в результаті крововиливу, ішемії, при внутрішньочерепних пухлинах, забитті і струсі мозку);

4) гіпертермічні стани (лихоманка, тепловий удар та ін.);

5) екзогенна гіпоксія.

Розрізняють пасивну і активну форми альвеолярної гіпервентиляції. **Пасивна форма** зазвичай виникає при апаратній вентиляції легенів. **Активна форма** розвивається при надмірній стимуляції ДЦ надлишком збудливої аферентації, що надходить до нього.

Може бути декілька варіантів альвеолярної гіпервентиляції:

1) психогенний (при емоційному збудженні);

2) церебральний (при органічних ураженнях ГМ, пухлинах, запаленні, травмах, крововиливах та ін.);

3) рефлексогенний (при інтенсивному подразненні рецепторів: больових, температурних, барорецепторів та ін.);

4) альвеолярна гіпервентиляція можлива також при різних інтоксикаціях організму, гарячці, при дії на ДЦ лікарських препаратів-аналептиків.

#### **Прояви альвеолярної гіпервентиляції:**

1) гіпокапінія (потенціє гальмування утилізації  $O_2$  тканинами, знижує коронарний і мозковий кровотік за рахунок зменшення тонуусу стінок артеріол і розвитку артеріальної гіпотензії);

2) дихальний алкалоз (як наслідок альвеолярної гіпервентиляції);

3) зниження споживання  $O_2$  тканинами і органами (призводить до тканинної гіпоксії);

4) дисбаланс іонів в плазмі крові та інтерстиціальній рідині (характеризується гіпернатріємією, гіпокаліємією, гіпокальціємією, гіпомагніємією);

5) м'язові судоми (у зв'язку з гіпокальціємією та іншими проявами іонного дисбалансу), парестезії (як наслідок ішемії мозку та іонного дисбалансу).

### **ПОРУШЕННЯ ПЕРФУЗІЇ ЛЕГЕНЬ**

Неадекватність легенево-капілярного кровотоку рівню альвеолярної вентиляції найчастіше виникає при розвитку **гіпер-** і **гіпотензії** малого кола кровообігу.

Розрізняють дві основні форми легеневої гіпертензії – **прекапілярну** і **посткапілярну**. Посткапілярна форма може ускладнюватися прекапілярною і навпаки (змішана форма легеневої гіпертензії).

**Легенева гіпотензія** розвивається при гіповолемії різного походження, що виникає при колапсі та різних шоківих станах. Виражені розлади легеневого кровообігу розвиваються при вадах серця зі скиданням крові справа наліво (тетрада Фалло, атрофія клапанів легеневої артерії та ін.).

Первинне або вторинне ураження легеневого кровотоку не лише викликає ДН внаслідок вентиляційно-перфузійних розладів (див. нижче), але й веде до рестриктивного механізму порушення дихання через ішемії альвеолярної тканини, виділення БАВ, підвищення проникності судин, інтерстиціального набряку, зменшення утворення сурфактанту, ателектазу та ін.

### **ПОРУШЕННЯ ВЕНТИЛЯЦІЙНО-ПЕРФУЗІЙНИХ ВІДНОСИН**

Можливі два варіанти порушень вентиляційно-перфузійних відносин:

#### **1. Вентиляція неперфузованих ділянок легеневої тканини:**

1) зменшення кровотоку по окремих гілках легеневої артерії;

2) локальна редукція капілярів;

3) локальний спазм легених судин.

Вентильовані, але не перфузовані альвеоли, їх групи або ділянки легеневої тканини стають для газообміну частково даремними. Вентиляція починає переважати над перфузією. При переважанні вентиляції над перфузією це співвідношення зростає, складаючи більше одиниці. В цьому випадку з крові віддаляється більше  $CO_2$  чим зазвичай, і розвивається **гіпокапінія**. Легеневий простір, що вентильується, але не перфузується, включається до складу фізіологічного мертвого простору, що веде у свою чергу до збільшення співвідношення між мертвим простором і ДО. У нормі об'єм фізіологічного мертвого простору складає 140–150 мл, а ДО – 400–500 мл, таким чином, співвідношення між ними складає 0,3. У даному ж випадку воно перевищує цю величину.

#### **2. Перфузія невентильованих ділянок легеневої тканини:**

1) неоднакова розтяжність і еластичність різних ділянок легеневої тканини (емфізема, пневмосклероз, локальні процеси – фіброз, рубці);

2) неоднакова міра порушення бронхіальної прохідності (пухлини, абсцеси, локальний бронхоспазм, скупчення в'язкого секрету);

3) порушення координації вдиху і видиху (односторонній параліч діафрагми, однобічний фіброторакс та ін.).

Перфузовані, але не вентилявані альвеоли також не беруть участі в газообміні, перфузія починає переважати над вентиляцією. Співвідношення вентиляції і перфузії буде менше 0,8. Неартеріалізована кров, що відтікає від таких альвеол, збільшує венозну домішку в крові, що відтікає від легенів у цілому. У нормі така домішка не перевищує 3 % об'єму серцевого викиду. Усе це веде до розвитку **гіпоксемії**. При цьому гіперкапнія відсутня, оскільки  $\text{CO}_2$  елімінується в гіпервентильованих ділянках легенів. Для надходження ж  $\text{O}_2$  гіпервентильовані ділянки неефективні, оскільки киснева місткість крові обмежена, і вже при нормальній вентиляції кров майже максимально насичена  $\text{O}_2$ .

### ПОРУШЕННЯ ДИФУЗІЙНОЇ СПРОМОЖНОСТІ ЛЕГЕНЬ

В умовах патології легенів зниження їх дифузійної здатності їх може бути обумовлене:

1. Скороченням дихальної, а значить і дифузійної поверхні.
2. Зміною якості аерогематичних мембран (т. зв. альвеолокапілярна блокада):
  - саркоїдозом;
  - деякими професійними хворобами (азбестоз, бериліоз);
  - дифузним фіброзуючим альвеолітом (синдром Хаммана–Рича), який характеризується якісними і кількісними змінами колагену в легеновому інтерстиції, що призводять до потовщення альвеолокапілярних мембран;
    - «синдромом гіалінових мембран» у новонароджених, обумовленим недостатнім виробленням сурфактантів.
3. Утрудненням і подовженням шляху дифузії СБ:
  - утрудненням дифузії  $\text{O}_2$ ;
  - збільшенням шару рідини на внутрішній поверхні альвеол при альвеоліті;
  - набряклістю альвеолярної мембрани при токсичному набряку легенів;
  - збільшенням об'єму інтерстиціальної рідини між альвеолою і стінкою капіляра при інтерстиціальному набряку;
    - потовщенням капіляру (васкуліт);
    - подовженням шляху дифузії  $\text{O}_2$ ;
    - анемією;
    - розширенням капілярів під впливом БАР.

### ФОРМИ ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

#### Задишка

**Задишка** або **диспное** – утруднення дихання, що характеризується порушенням ритму, частоти і глибини дихальних рухів і що супроводжується суб'єктивним відчуттям нестачі повітря.

**Механізм задишки** полягає в зміні (збудженні) діяльності ДЦ. Слід, проте, відзначити, що відчуття задишки з'являється при невідповідності між вимогами до збільшення об'єму вентиляції і можливостями апарату ЗД до їх задоволення внаслідок ураження останнього. І якщо ці можливості вже не дозволяють збільшити об'єм вентиляції, то ніякі дії на ДЦ цього збільшення викликати вже не можуть. Слід також відмітити, що можлива задишка, не пов'язана з ураженням дихального апарату. Вона виникає як компенсаторна реакція при гіпоксемії. Спостерігається у здорових осіб при фізичному навантаженні, при зниженні  $\text{PaO}_2$  у вдихуваному повітрі, при порушеннях кровообігу, кровотраті, анемії та ін. Задишку можна відтворити шляхом довільної затримки дихання.

При задишці може змінитися не лише сам характер дихання, але й **співвідношення між фазами вдиху і видиху**. Видих може набувати активного характеру і здійснюватися за участю експіраторних м'язів. Задишка, при якій переважає утруднення вдиху, називається **інспіраторною**, утруднення видиху – **експіраторною**. Виділяють також змішану задишку.

**Інспіраторна задишка** спостерігається при стенозі ВДШ, тобто стенотична задишка є одночасно інспіраторною задишкою. Вона також відзначається в першій стадії асфіксії, при загальному збудженні НС, фізичному навантаженні у хворих з НК, пневмотораксі. Для інспіраторної задишки характерне поєднання рідкого і поглибленого дихання.

**Експіраторна задишка** зустрічається рідше. Вона спостерігається у другій стадії асфіксії, при емфіземі легенів, при БА. Внаслідок спазму дрібних бронхів і зниження еластичності легеневої тканини виникає утруднення видиху, він подовжений, значно переважає над вдихом.

### Періодичне дихання

Порушення ЗД може проявлятися у вигляді так званого періодичного дихання. Під періодичним диханням розуміють виникнення короткочасних періодів зміненого ритму дихання, що змінюються його тимчасовою зупинкою, яку позначають як апное. До періодичного дихання відноситься дихання **Чейна–Стокса** та **Біота**.

Можливі **механізми розвитку** періодичного дихання:

1) періодично зростаюча недостатність (аж до критичної) енергозабезпечення дихальних нейронів;

2) обумовлений цією недостатністю, а також порушенням фізико-хімічного стану мембран розлад трансмембранного розподілу іонів, що призводить до порушення формування мембранного потенціалу і потенціалу дії;

3) коливання збудливості нейронів ДЦ і внаслідок цього зміни частоти і глибини дихання.

**Дихання Чейна–Стокса** характеризується поступовим зростанням, а потім спаданням глибини і частоти дихальних рухів, що закінчується апное тривалістю півхвилини – три чверті хвилини. Потім починається новий період дихання.

Зустрічається в нормі у дітей молодшого віку, іноді у людей похилого віку під час глибокого сну. У дорослих людей може бути спричинене:

1) порушенням мозкового кровообігу (спазми судин, інсульти, крововиливи);

2) інтоксикаціями, викликаними різними захворюваннями, або зовнішніми причинами (алкогольне, нікотинове і наркотичне отруєння, отруєння хімікатами, передозування лікарських препаратів та ін.);

3) діабетичною комою;

4) уремічною комою, що виникає при абсолютній нирковій недостатності;

5) СН;

6) АтС судин ГМ;

7) черепно-мозковими травмами;

8) гідроцефалією (водянкою);

9) загостренням БА, що викликає напад задухи (астматичний статус).

**Механізми дихання Чейна–Стокса** пов'язані зі зниженням чутливості ДЦ, пригніченого гіпоксією, до  $\text{CO}_2$ , та зі зміною в організмі змісту  $\text{CO}_2$ . Вважають, що внаслідок гіпоксії пригнічуються клітини кори ГМ і підкіркових утворень і дихання зупиняється. При цьому в організмі надмірно накопичується ССБ. В результаті дії її на хеморецептори і безпосередньо ДЦ збуджується, і дихання поновлюється. Відновлення дихання веде до зниження міри гіпоксії клітин ГМ, дихання поглиблюється. Збільшення вентиляції веде до підвищення напруження  $\text{O}_2$  і зниження напруження  $\text{CO}_2$  в крові, що призводить до послаблення рефлекторної і безпосередньої стимуляції ДН, діяльність якого починає згасати аж до апное.

**Дихання Біота** – форма періодичного дихання, що характеризується рідким диханням з паузами різної тривалості (5–20 с) на вдиху. Спостерігається при захворюваннях ЦНС, розладах кровообігу, інтоксикації, шоку та інших важких станах організму, що супроводжуються глибокою гіпоксією довгастого мозку.

**Механізми дихання Біота** недостатньо з'ясовані. Вважають, що воно виникає в результаті пониження збудливості ДЦ, розвитку в ньому парабіозу і зниження лабільності біоенергетичних процесів.

Лікування дихання Біота має бути невідкладним і спрямоване на усунення основного захворювання, гіпоксії.

**Дисоційоване дихання Грокко–Фругоні** виникає при порушенні **координаційної здатності ДЦ**. Відбувається порушення скорочень міжреберних м'язів і діафрагми. В результаті виникає такий стан, коли **верхня і середня частини грудної клітки знаходяться у фазі вдиху, а нижня частина ніби робить видихальні рухи**.

Такий розлад дихання зустрічається при наступних станах:

- 1) порушенні мозкового кровообігу (інсульт, АтС мозкових судин);
- 2) базальних менінгітах;
- 3) травмах стовбура;
- 4) абсцесах ГМ;
- 5) зрідка – при діабетичній комі та уремії;
- 6) у край рідко – при хронічних гнійних захворюваннях легенів;
- 7) в агональному періоді.

**Прогностичне значення** цього порушення дихального ритму завжди вкрай несприятливе. Іноді такі патологічні ритми дихання, як дихання Біота і Чейна–Стокса, можуть поєднуватися з дисоційованим диханням Грокко–Фругоні, що надалі погіршує прогноз.

**Патологічне дихання Куссмауля («велике дихання»)** – патологічна форма дихання, яка зустрічається при важких патологічних процесах (передтермінальні стадії життя). Періоди зупинки дихальних рухів чергуються з рідкими, глибокими, судомними, шумними вдихами. Відноситься до термінальних типів дихання, є вкрай несприятливою прогностичною ознакою.

Дихання Куссмауля своєрідне, шумне, прискорене без суб'єктивного відчуття задухи, при якій глибокі косто-абдомінальні інспірації чергуються з великими експіраціями у формі «екстраекспірацій» або активного експіраторного кінця. Спостерігається при вкрай важкому стані (печінкова, уремична, діабетична кома), при отруєнні метиловим спиртом або при інших захворюваннях, що призводять до ацидозу. Як правило, хворі з диханням Куссмауля знаходяться в коматозному стані. При діабетичній комі дихання Куссмауля з'являється на тлі ексікозу, шкіра у хворих суха; зібрана в складку, вона на силу розправляється. Можуть спостерігатися трофічні зміни на кінцівках, розчухування, відзначаються гіпотонія очних яблук, запах ацетону з рота. Температура субнормальна, АТ знижений, свідомість відсутня. При уремичній комі дихання Куссмауля зустрічається рідше, частіше буває дихання Чейна–Стокса.

### **Асфіксія**

У тому випадку, якщо ДН виникає гостро або підгостро і досягає такої міри, що в кров уже не надходить  $O_2$ , а з крові не виводиться  $CO_2$ , розвивається **асфіксія (задуха)**. Механізм асфіксії полягає в рефлекторній і безпосередній дії на ЦНС, на ДЦ надлишку  $CO_2$ , а також дефіциту  $O_2$ . У розвитку асфіксії виділяють **три періоди**.

**Перший період** можна назвати періодом збудження, або інспіраторної задишки. Він характеризується почастищенням і поглибленням дихання з переважанням фази вдиху над фазою видиху, тобто інспіраторною задишкою. Це пояснюється збудженням ДЦ  $CO_2$ , що накопичується. Розвивається загальне збудження, можливі судоми, відзначаються явища переважання тону симпатичної НС – тахікардія, підвищення АТ, розширення зіниць.

**Другий період** – пригнічення, або експіраторної задишки. У цьому періоді частота і глибина дихання поступово зменшуються, видих посилений, тобто задишка стає експіраторною. Ці явища викликає пригнічуюча дія на ДЦ надмірної кількості вуглекислоти. Відзначаються явища переважання тону парасимпатичної НС – тахікардія змінюється брадикардією, АТ знижується, зіниці звужуються. Спостерігаються загальні клонічні судоми, мимовільне сечовипускання і дефекація.

**Третій період** – термінальний або гаспінг-дихання. Після короткочасного апное, такого, що пояснюється паралічем ДЦ від дії  $CO_2$ , спостерігається агональне або термінальне дихання – т. зв. гаспінг-дихання. Назва походить від англійського «to gasps» – ловити повітря, задихатися. Це поодинокі, рідкі, вбивчі через надмірну силу зітхання.



Вважають, що їх поява на тлі зупинки ДЦ пов'язана зі збудженням клітин, розташованих у каудальній частині довгастого мозку, які беруть на себе функції паралізованого ДЦ. Гаспінг-дихання завершується остаточною зупинкою дихання. У цей же період згасають рефлекси, зіниці сильно розширюються, м'язи розслабляються, АТ падає дуже сильно, серцеві скорочення рідкісні, але досить сильні. Важлива та обставина, що серцеві скорочення тривають і після остаточної зупинки дихання. Це має велике практичне значення, оскільки до повної зупинки серця ще можливе оживлення організму. Загальна тривалість асфіксії у людини складає в середньому 3–4 хв.

### **ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ПАТОЛОГІЇ ЗОВНІШНОГО ДИХАННЯ У ДІТЕЙ**

Найчастіша причина гострої ДН у дітей – це гостра обструкція ВДШ унаслідок патологічних процесів, що призводять до звуження гортані і бронхів.

Найчастіша причина гострої ДН у дітей – це гостра обструкція ВДШ унаслідок патологічних процесів, що призводять до звуження гортані і бронхів. Тяжкість процесу обумовлюють наступні чинники: вузькі дихальні шляхи дитини; рихла клітковина підзв'язкового простору гортані; схильність дітей до ларингоспазму; відносна слабкість дихальних м'язів.

У підзв'язковому просторі при вірусних ураженнях, алергічних станах, травматизації швидко виникає набряк і прогресує загрозливий для життя стеноз. На тлі вузьких дихальних шляхів у дітей раннього віку набряк в 1 мм призводить до звуження просвіту до 50 %.

Окрім набряку в генезі обструкції важлива роль належить спастичному компоненту і механічній закупорці (чужорідне тіло, слиз, фібрин). Усі три патологічні чинники є присутніми при обструкції ВДШ будь-якого походження.

В усіх дітей при гострій бронхіальній обструкції будь-якого генезу, як правило, спостерігається гіпоксемія, яка зберігається впродовж п'яти тижнів, навіть на тлі поліпшення стану хворого.

### **РЕСПІРАТОРНИЙ ДИСТРЕС-СИНДРОМ ДОРΟΣЛИХ (РДСД)**

РДСД – типовий патологічний процес, що характеризується артеріальною гіпоксемією резистентною до звичайних методів киснетерапії, розвивається на тлі важких станів у результаті первинного ушкодження альвеолярно-капілярної мембрани, інтерстиціального набряку легенів, мікроателектазування і утворення в альвеолах і бронхіолах гіалінових мембран.

В основі порушення газообміну лежать рестриктивні зміни і внутрішньолегенове шунтування.

#### **Клінічно виділяють 4 стадії респіраторного дистрес-синдрому**

**1-а** – ушкодження ендотелію капілярів. Процес зворотний. Це латентний період процесу, тому клінічних проявів мало. Характерні задишка з інспіраторним компонентом, гіпокапнія, що розвивається внаслідок цього, і газовий алкалоз.

**2-а** – ранній респіраторний дистрес-синдром. Прояви – стійка гіпервентиляція, прогресуюча артеріальна гіпоксемія і гіпокапнія, шунтування складає 10–20 %. Нерідко відзначається тимчасове поліпшення стану хворого.

**3-я** – прогресуюча дихальна недостатність. Зростають гіпоксемія, задишка, акроціаноз. З'являється гіперкапнія, положення в ліжку – вимушене. Часто приєднуються СН і пневмонії.

**4-а** – термінальна стадія дихальної недостатності. Прогресуюча артеріальна гіпоксемія у поєднанні з гіперкапнією, ацидозом. Порушується загальна органна гемодинаміка, розвивається гіпотензія з одночасним підвищенням венозного тиску, з'являються ознаки ішемії міокарда, олігурія. Поступово залучаються інші органи, розвивається синдром поліорганної недостатності. Приблизно у 30 % випадків у пацієнтів виявляється ДВЗ-синдром (гіпофібриногенемія – менше 2 г/л, зниження протромбінового індексу – менше 50 %, тромбоцитопенія та інші ознаки).

**Наслідки РДСД.** Порушення процесу газообміну в осіб, що перенесли РДСД, пов'язані з розвитком інтерстиціального фіброзу, обструкцією мікросудин, а також феноменом гіперактивності бронхів. При функціональному обстеженні у найближчі 6 міс у пацієнтів виявляють: зменшення ЖМЛ, ФЗМ, збільшення альвеолярно-артеріальної різниці за киснем. У 30–40 % пацієнтів нормалізація функціональних показників відбувається через рік після захворювання (у 70 % з них переважають порушення за обструктивним типом).

Дата	Бал	Підпис викладача

## **ПАТОФІЗІОЛОГІЯ СИСТЕМИ ТРАВЛЕННЯ. НЕДОСТАТНІСТЬ ТРАВЛЕННЯ.**

**Актуальність теми.** Кількість хворих, які страждають на різні захворювання шлунка з розладами травлення, стає дедалі більше, що призводить до зниження працездатності, інвалідизації людей. Нерідко ці захворювання є причиною смерті. Одним з важливих і найбільш ранніх порушень функцій шлунка є розлад шлункової секреції, який може розвиватися внаслідок порушення нейроендокринної регуляції, при патологічних процесах у шлунку, в інших органах і системах, при різних зовнішніх впливах на організм. Секреторні розлади шлунка характеризуються кількісними та якісними змінами. Знання основних закономірностей розладів шлункової секреції, кількісних і якісних змін шлункового соку при цьому дає можливість правильно проводити профілактику та раціональну терапію секреторних розладів шлунка.

**Загальна мета** – вміти визначати та характеризувати кислотність шлункового соку при різних порушеннях шлункової секреції.

### **Конкретні цілі**

1. Пояснювати нормальні та патологічні типи шлункової секреції.
2. Аналізувати механізм розвитку гіпо- та гіперсекреції.
3. Пояснювати вплив секреторних розладів на механізм порушень моторної функції шлунка.
4. Застосовувати отримані уявлення про механізми порушення травлення в шлунку для правильного розуміння їх ролі в патогенезі захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ).
5. Застосовувати отримані уявлення про механізми порушення травлення в кишечнику для правильного розуміння їх ролі в патогенезі захворювань ШКТ.

### **Необхідні для реалізації мети навчання базисні знання-навички.**

#### **Вміти:**

1. Характеризувати склад і кислотність шлункового соку в нормі.
2. Інтерпретувати та пояснювати регуляторні механізми шлункової секреції.

### **ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Визначення понять «травлення», «травна недостатність», «синдром недостатності травлення», «диспепсичний синдром». Основні причини недостатності травлення.
2. Порушення смаку, апетиту, відчуття спраги. Види. Причини. Наслідки.
3. Порушення травлення в порожнині рота та порушення ковтання. Види. Причини. Наслідки.
4. Дисфункція стравоходу. Види. Причини. Наслідки.
5. Порушення травлення в шлунку. Розлади секреторної, моторної, всмоктувальної, бар'єрної й захисної функції шлунка.
6. Порушення травлення в кишечнику. Розлади перетравлювальної, моторної, бар'єрно-захисної функції кишечника.
7. Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК). Етіологія. Патогенез. Прояви. Ускладнення.
8. Синдром мальабсорбції. Основні причини та прояви. Целиакія. Неспецифічний виразковий коліт. Причини. Прояви.

## ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

**Травлення** – початковий етап асиміляції їжі у людини й тварин, що полягає в перетворенні вихідних харчових структур на компоненти, які позбавлені видової специфічності, всмоктуванні їх і участі в проміжному обміні.

**Травна недостатність** – невідповідність можливостей травної системи щодо перетравлювання і всмоктування нутрієнтів обсягу і/або складу їжі, яка надходить.

Травна недостатність супроводжує широкий спектр захворювань ШКТ, а також може зустрічатися й у здорової людини внаслідок незбалансованої дієти або занадто великої кількості з'їденої їжі, а тому дуже часто зустрічається в повсякденній практиці гастроентеролога. Наслідком травної недостатності є недостатність травлення.

### **Недостатність травлення**

**Синдром недостатності травлення** – симптомокомплекс, що характеризує порушення травлення в ШКТ.

У даний час основні патофізіологічні механізми **травної недостатності** можна класифікувати наступним чином:

- 1) порушення порожнинного травлення;
- 2) порушення пристінкового травлення;
- 3) змішана форма синдрому недостатності травлення.

### **Причини недостатності порожнинного травлення**

1. Захворювання підшлункової залози (ПЗ), як спадкові, так і набуті (хронічний панкреатит, стан після панкреатектомії, рак ПЗ).

2. Секреторна недостатність шлунка (атрофічний гастрит, постгастректомічний синдром).

3. Дефіцит жовчних кислот або асинхронізм надходження жовчі в тонку кишку при біліарній обструкції, гепатитах, цирозах, жовчнокам'яній хворобі (ЖКХ), після холецистектомії.

4. Інактивація травних ферментів при гастродуоденіті, виразковій хворобі ДПК, дисбактеріозі тонкої кишки.

5. Порушення транзиту вмісту кишечника та порушення змішування ферментів із харчовим хімусом при дуодено- та гастростазі, інтестинальній псевдообструкції, синдромі подразненого кишечника.

### **Причини порушення пристінкового травлення**

Порушення пристінкового травлення пов'язані з порушенням функції ферментів пристінкового травлення (наприклад, лактазна недостатність).

Порушення пристінкового травлення розвиваються внаслідок:

- 1) дисахаридазної недостатності (вроджена і набута лактазна недостатність);
- 2) дистрофічних змін або загибелі ентероцитів (глутенова ентеропатія, саркоїдоз, хвороба Крона тощо).

У клініці недостатність травлення, яка проявляється досить характерними синдромами і лабораторними зрушеннями, позначається як «диспепсія» або «диспептичний синдром».

До **проявів диспептичного синдрому** традиційно відносять печію, нудоту й блювання, відрижку, неприємні відчуття (дискомфорт або біль) в епігастральній ділянці, метеоризм, порушення випорожнення.

### **Недостатність травлення може бути наслідком:**

1) впливу зовнішніх аліментарних факторів (кількісно або якісно незбалансоване харчування);

2) порушень механізмів регулювання прийому води та їжі (відчуття голоду й спраги);

3) порушень центральних нервових, ендокринних, місцевих нейрогуморальних механізм, які контролюють функції органів травної системи;

4) різних поєднань цих факторів.

Найчастіше недостатність травлення виникає при захворюванні органів травної системи.

## Порушення смаку

**Розлади смаку** (відчуття гіркого, солодкого, кислого, солоного) поділяють на агевзії, гіпогевзії, гіпергевзії, парагевзії та дисгевзії (терміни походять від гр. *geusis* – смак).

**Агевзії та гіпогевзії** – це відсутність або зниження смакових відчуттів.

**Причини:** функціональні розлади і ураження структур смакового аналізатора:

- 1) рецепторних (наприклад, при хімічних опіках або глоситах);
- 2) нервових стовбурів, які проводять імпульси від рецепторів до нервових центрів (наприклад, при пошкодженні, розриві, невритах, нейродистрофії язикового та/або язико-глоткового нервів, а також альтерації ділянки таламуса), нейронів кіркового аналізатора смакових відчуттів (наприклад, при енцефалітах, крововиливах, неврозах, нервово-психічних хворобах).

**Гіпергевзія** – патологічне посилення смакових відчуттів.

**Причини:**

1. Гіперсенситизація рецепторів (наприклад, при трансмембранному дисбалансі іонів або порушенні КОС інтерстиціальної рідини тканини язика).
2. Ураження кіркових нейронів, що беруть участь у формуванні смакових відчуттів (наприклад, при неврозах або психічних розладах).
3. Порушення адекватності смакових відчуттів реальному подразнику.

**Парагевзія** – якісна відмінність смакового відчуття від тих, які дана речовина викликає в нормі (тобто помилкове відчуття). Наприклад, кисле сприймається як гірке, солодке - як солоне.

**Дисгевзія** – патологічна зміна (збочення) смакових відчуттів і схильностей. Наприклад, вживання зіпсованих або небезпечних для здоров'я харчових продуктів або інших речовин (трави, паперу, піску, екскрементів).

**Основні причини** парагевзії та дисгевзії – розлади в центральних нервових структурах, що беруть участь у формуванні смакових відчуттів (при енцефалітах, шизофренії, неврозах).

**Можливі наслідки** розладів смаку: порушення апетиту й функцій шлунка, кишечника і травлення в цілому.

## Порушення апетиту

**Анорексія та гіпорексія** – відсутність або значне зниження апетиту.

**Основні причини:**

1. Гострі захворювання різних органів і їх систем.
2. Важкі та тривалі страждання (наприклад, онкологічні).
3. Нейро- та/або психогенні розлади.

У **патогенезі** анорексії істотне значення мають порушення метаболізму орексину, кахектину, холецистокініну, нейропептиду Y і ряду інших нейропептидів.

**Приклади станів**, при яких спостерігається зниження або відсутність апетиту:

- 1) патологія органів системи травлення (гастрити, ентерити, пухлини);
- 2) інтоксикації екзо- й ендогенними речовинами (наприклад, етанолом, препаратами ртуті, нікотинном, отрутами, продуктами порушеного метаболізму або розпаду пухлинних тканин);
- 3) нейро- й психопатії (наприклад, при травмах мозку, енцефалітах, інсультах в ділянці гіпоталамуса, неврозах, деяких психічних хворобах);
- 4) ендокринопатії (наприклад, хвороба Симондса або гіпокортицизм).

**Наслідки** анорексії і гіпорексії: зниження маси тіла (аж до виснаження – кахексії), розлади травлення, дистрофія, імунодефіцит (у важких випадках).

**Гіперрексія та булімія**

Патологічне підвищення апетиту – **гіперрексія**, аж до **булімії**. Ці стани поєднуються з **поліфагією** (надмірним споживанням їжі) й **акорією** (зниженням або відсутністю відчуття насичення).

**Парарексія** – патологічно змінений апетит. Це порушення проявляється вживанням у їжу неїстівних речовин (крейди, смоли, вугілля, золи та ін.) внаслідок порушень центральних (нейрогенних) механізмів формування апетиту (наприклад, у зв'язку з травмою мозку, внутрішньочерепними пухлинами, крововиливами та ін.).

#### **Порушення відчуття спраги**

**Причини спраги:** надмірна втрата води (зневоднення), обумовлена підвищеним потовиділенням, блюванням, проносом, поліурією, кровотечею; недостатнє надходження в організм води; надмірне споживання солі.

**Спрага як патологічне явище (полідипсія)** супроводжує такі захворювання, як цукровий та нецукровий діабет (супроводжується поліурією), інфекційні хвороби, гастроентерит (супроводжуються блюванням та проносом), крововтрату, дію високої температури (відбувається посилене потовиділення), порушення функцій ЦНС.

#### **Порушення травлення в порожнині рота**

Розлади травлення в порожнині рота пов'язані з порушенням *утворення та виділення слини* (салівації) і *пережовування* їжі.

##### **Порушення салівації**

У нормі в ШКТ виділяється 1–2 л слини за добу. Розрізняють *гіпосалівацію* та *гіперсалівацію*.

**Гіпосалівація** (гіпосалія) може посилитися аж до припинення утворення й виділення слини в порожнину рота.

##### **Найбільш часті причини:**

- 1) ураження слинних залоз (при їх запаленні, руйнуванні зростаючої пухлинною тканиною, у разі хірургічного видалення, при атрофії паренхіми, дії радіації);
- 2) стиснення проток слинних залоз ззовні та/або закриття їх зсередини (пухлиною навколишніх тканин, набряклого рідиною, рубцевої тканиною, каменем, густим секретом);
- 3) значна та тривала гіпогідратація організму (призводить до зменшення частини слини);
- 4) порушення нейрогуморальної регуляції процесу утворення слини (при ураженні нейронів гіпоталамуса, кори, а також нервових стовбурів, що іннервують залози, при гіпертиреозних станах).

##### **Наслідки гіпосалівації**

- 1) недостатнє змочування та набухання харчової грудки;
- 2) труднощі пережовування й ковтання їжі в результаті її недостатнього зволоження й сухості слизової рота (ксеростомія);
- 3) частий розвиток стоматитів, гінгівітів, глоситу, карієсу зубів. Це обумовлено дефіцитом лізоциму та інших бактерицидних речовин у малій кількості слини й пошкодження сухої слизової оболонки (СО) погано змоченими шматочками їжі.

**Гіперсалівація** (гіперсалія) – підвищене утворення та виділення слини в ротову порожнину.

##### **Найбільш часті причини:**

- 1) активація нейрогенних парасимпатичних впливів на слинні залози (наприклад, при підвищенні збудливості нейронів блукаючого нерва (БН) під впливом ЛЗ);
- 2) гострі стоматити та гінгівіти;
- 3) інтоксикації організму сполуками ртуті, нікотином, ендогенними речовинами (при уремії, укусах комах, токсикозі вагітних);
- 4) інфекційна патологія в порожнині рота;
- 5) глистяні інвазії.

##### **Наслідки гіперсалівації:**

- 1) розведення та залуження шлункового вмісту надлишком слини, що знижує активність шлункового соку, його бактеріостатичну та бактерицидну здатність;
- 2) прискорення евакуації шлункового вмісту в ДПК;

3) гіпогідратація організму при втраті надлишку слини або стікання її з рота у тяжкохворих пацієнтів.

### **Порушення пережовування їжі**

#### **Основні причини:**

- 1) захворювання порожнини рота (стоматити, гінгівіти, глосити, пародонтити, пародонтоз та ін.), що супроводжуються больовими відчуттями;
- 2) втрата чи відсутність зубів;
- 3) патологія суглобово-м'язового апарату нижньої щелепи (наприклад, переломи кісток, атрофія м'язів, їх гіпертонус);
- 4) звичне недостатнє пережовування їжі (при їжі «на ходу», під час читання та ін.).

#### **Можливі наслідки:**

- 1) механічне пошкодження слизової оболонки шлунка;
- 2) порушення шлункової секреції та моторики.

### **Порушення ковтання**

До розладів ковтання відносяться дисфагії та афагія (від гр. *dys* – розлад, *phagein* – їсти).

**Дисфагії** – стани, що характеризуються порушеннями ковтання твердої їжі та води, а також потраплянням їжі або рідини в носоглотку, гортань й верхні дихальні шляхи.

**Афагія** – стан, що характеризується неможливістю ковтання твердої їжі та рідини.

#### **Найбільш часті причини дисфагії:**

- 1) сильний біль в порожнині рота (в результаті запальних процесів, виразок СО, пошкоджень або переломів кісток черепа та ін.);
- 2) патологія суглобів нижньої щелепи та/або жувальних м'язів (наприклад, артрози, артрити, а також спазми, гіпертонус або гіпотонус жувальних м'язів, їх парези та паралічі);
- 3) пошкодження нейронів центру ковтання (при порушенні мозкового кровообігу);
- 4) порушення аферентної та еферентної іннервації жувальних м'язів (наприклад, при пошкодженні чи запаленні гілок блукаючого, трійчастого, язико-глоткового нервів);
- 5) патологічні процеси в глотці та стравоході (наприклад, рубці, новоутворення, виразки);
- 6) психічні розлади (наприклад, афагія при істеричному епізоді або стресі).

#### **Наслідки дисфагії та афагії:**

- 1) порушення надходження їжі в шлунок і (у зв'язку з цим) розлади травлення;
- 2) аспірація їжі з розвитком бронхоспазму, бронхіту, аспіраційної пневмонії;
- 3) асфіксія (при потраплянні великої кількості їжі в дихальні шляхи).

### **Дисфункція стравоходу**

Дисфункція стравоходу характеризується ускладненням руху їжі по стравоходу і проходження їжі в шлунок, закиданням вмісту шлунка в стравохід (рефлюкс), найбільш часто вона розвивається на рівні верхнього і нижнього його сфінктерів.

**Дисфункція стравоходу на рівні верхнього стравохідного сфінктера (ВСС) й тіла стравоходу**

#### **Причини:**

- 1) нейрогенні розлади регуляції моторики стравоходу (при енцефалітах, дистрофічних і деструктивних змінах нейронів БН та інтрамуральних стравохідних сплетінь, при психічних розладах, в умовах патологічного стресу);
- 2) гуморальні порушення регуляції тонуусу та перистальтики стравоходу (при надлишкових ефектах VIP і оксиду азоту);
- 3) склеротичні зміни в стінці стравоходу (після хімічних або термічних опіків, при дерматоміозиті чи генералізованій склеродермії, після загоєння виразок і ерозій);
- 4) спазм стінки стравоходу (локальний або дифузний езофагоспазм при невротичних станах або ковтанні великого шматка твердої їжі).

## Дисфункція стравоходу на рівні нижньої частини стравоходу та нижнього стравохідного сфінктера (НСС)

### **Причини:**

1) порушення холінергічної іннервації стінки стравоходу (при енцефалітах або невритах із ураженням тіл нейронів і нервових стовбурів БН та інтрамуральних сплетінь, при дисфункції ВНС та ін.);

2) зниження або посилення ефектів БАР, що регулюють тонус м'язів стравоходу (підвищують тонус: мотилін, гастрин та ін.; знижують тонус: ацетилхолін, серотонін, секретин, VIP, соматостатин, дофамін, оксид азоту).

### **Наслідки дисфункції стравоходу**

До числа основних наслідків рухових розладів тіла стравоходу відносять ахалазію та дифузний спазм стравоходу, гастроєзофагеальний рефлюкс.

1. *Ахалазія* – це стан, що виявляється тривалим спазмом гладком'язових клітин стінки тіла стравоходу, НСС, втратою перистальтики та недостатнім розслабленням сфінктера під час процесу ковтання.

#### **Прояви:**

1) стравохідна дисфагія (полягає в уповільненні руху їжі по стравоходу після її ковтання та затримці її евакуації в шлунок);

2) відчуття важкості та болю в грудній клітці;

3) зниження маси тіла (внаслідок порушення надходження їжі в шлунок і кишечник).

2. *Дифузний спазм стравоходу* характеризується скороченням ГМК всіх відділів стінки стравоходу при збереженні нормального тонузу (на відміну від ахалазії) НСС.

3. *Гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР)* – закидання вмісту шлунка в стравохід (лежить в основі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби – ГЕРХ). Для цього стану характерні такі симптоми:

1) відрижка – неконтрольоване виділення газів та/або їжі (малої кількості) зі шлунка в стравохід і ротову порожнину;

2) зригування (регургітація) – мимовільне закидання частини шлункового вмісту в порожнину рота і носові ходи, спостерігається у новонароджених і при ахалазії у дорослих;

3) печія – неприємне суб'єктивне відчуття печіння в епігастральній ділянці, що є результатом закидання кислого вмісту шлунка в стравохід;

4) часта аспірація їжі.

### **Порушення травлення в шлунку**

В основі порушень травлення в шлунку знаходяться **парціальні**, а частіше **поєднані** розлади секреторної, моторної, всмоктувальної, бар'єрної та захисної функцій шлунка.

#### **I. Розлади секреторної функції шлунка**

##### **Порушення динаміки та загального об'єму секреції шлункового соку**

Залежно від особливостей зміни секреторної функції шлунка виділяють декілька її типів: гальмівний, збудливий, інертний, астенічний.

*Гальмівний тип секреції.* Збільшений латентний період секреції (між харчовою стимуляцією шлунка та початком секреції), знижена інтенсивність зростання й активності секреції, скорочена тривалість секреції, зменшений обсяг секрету. При крайньому ступені гальмування секреції розвивається ахілія – відсутність шлункового соку.

*Збудливий тип секреції.* Скорочений латентний період початку секреції, інтенсивне наростання секреції, збільшена тривалість секреції, підвищений обсяг шлункового соку.

*Інертний тип секреції.* Збільшений латентний період, уповільнене наростання секреції, повільне її припинення, збільшений об'єм шлункового соку.

*Астенічний тип секреції.* Скорочений латентний період початку соковиділення, інтенсивний початок і швидке зниження секреції, малий обсяг шлункового соку.

*Хаотичний тип секреції.* Характерна відсутність будь-яких закономірностей динаміки та обсягів секреції, періодів її активації й гальмування протягом тривалого часу (декількох місяців і років). Загальна кількість соку, як правило, збільшена.

### **Види розладів шлункової секреції**

У нормі кількість шлункового соку становить 2–2,5 л на добу. До розладів шлункової секреції відносяться гіперсекреція, гіпосекреція та ахілія.

**Гіперсекреція** – збільшення кількості шлункового соку, підвищення його кислотності (гіперхлоргідрія) та збільшення перетравлюючої здатності.

#### **Основні причини гіперсекреції:**

1. Збільшення маси секреторних клітин шлунка (детермінується генетично).
2. Активація впливів БН при невротичних станах або конституційній ваготонії (ацетилхолін стимулює секрецію в шлунку, ДПК, ПЗ, моторику шлунка та перистальтику кишечника).
3. Підвищення синтезу та/або ефектів гастрину (стимулює секрецію слизу, бікарбонату, ферментів, соляної кислоти в шлунку, пригнічує евакуацію зі шлунка, стимулює перистальтику кишечника та секрецію інсуліну, проліферацію клітин у СО).
4. Гіпертрофія та/або гіперплазія ентерохромафінних (ентероендокринних) клітин (при гіпертрофічному гастриті).
5. Перерозтягнення антрального відділу шлунка (пілоростеноз, пілороспазм).
6. Дія деяких ЛЗ (ацетилсаліцилової кислоти, кортикостероїдів, інсуліну).
7. Паління, вживання алкоголю.
8. Груба, гостра, гаряча їжа.

**Можливі наслідки гіперсекреції:** уповільнення евакуації харчової маси зі шлунка, ерозії та виразки СО шлунка, що супроводжується печією ГЕР, порушення травлення в кишечнику.

**Гіпосекреція** – зменшення обсягу шлункового соку, зниження його кислотності та розщеплюючої ефективності.

#### **Основні причини гіпосекреції:**

- 1) зменшення маси секреторних клітин (при гіпо- та атрофічній формі хронічного гастриту або пухлини шлунка, яка розпадається);
- 2) зниження ефектів БН (при неврозах або конституційній симпатикотонії);
- 3) зниження утворення гастрину;
- 4) дефіцит в організмі білків і вітамінів;
- 5) зневоднення;
- 6) дія ЛЗ, що знижують або усувають ефекти БН.

Можливе також виникнення анацидного стану, або ахлоргідрії (коли в шлунковому соку відсутня вільна НСІ). У тому випадку, коли в шлунковому соку не виявляються не тільки вільна НСІ, а й ферменти, говорять про **ахілію (відсутність шлункової секреції)**.

Ахілія характерна для пізніх стадій хронічного гіпоацидного (атрофічного) гастриту, раку шлунка, перніціозної анемії.

**Можливі наслідки гіпосекреції:** порушення травлення в шлунку та кишечнику, поява моторних розладів (нудоти, блювання), порушення антисептичних властивостей шлункового соку, розвиток бродіння й гниття, порушення оптимальної кількості слизу в шлунку, алкалоз.

## **II. Порушення моторної функції шлунка**

До розладів моторики шлунка відносяться порушення тонуусу ГМК м'язової оболонки (МО) шлунка (включаючи м'язові сфінктери), перистальтики шлунка та евакуації вмісту шлунка.

### **Види порушень моторної функції шлунка**

1. Надмірне підвищення (гіпертонус), надмірне зниження (гіпотонус) і атонія – відсутність м'язового тонуусу. Зміни м'язового тонуусу призводять до порушень перистоли –



охоплення харчових мас стінкою шлунка і формування порції їжі для внутрішньошлункового перетравлення, а також евакуації її в ДПК.

2. Розлади діяльності м'язових сфінктерів шлунка у вигляді зниження і підвищення тонусу і спазму м'язів сфінктерів (призводять до кардіоспазму та/або пілороспазму).

3. Порушення перистальтики шлунка: прискорення (гіперкінез) і уповільнення (гіпокінез).

4. Розлади евакуації.

Поєднані та/або роздільні розлади тонусу і перистальтики стінки шлунка призводять до прискорення або уповільнення евакуації їжі зі шлунка.

#### **Причини порушення моторної функції:**

1) порушення нервової регуляції рухової функції шлунка: посилення впливів блукаючого нерва (БН) стимулює його моторну функцію, а активація ефектів симпатичної НС пригнічує її;

2) розлади гуморальної регуляції шлунка, наприклад, висока концентрація в порожнині шлунка НСІ, а також секретин і холецистокінін гальмують моторику шлунка, і навпаки, гастрин, мотилін, знижений вміст НСІ в шлунку стимулюють його моторику.

3) патологічні процеси в шлунку (ерозії, виразки, рубці, пухлини можуть послаблювати або посилювати його моторику залежно від їх локалізації або вираженості процесу).

**Наслідки порушення моторної функції.** В результаті порушень моторики шлунка можливий розвиток синдрому раннього насичення, печії, нудоти, блювання і демпінг-синдрому.

*Синдром раннього (швидкого) насичення* є результатом зниження тонусу та моторики антрального відділу шлунка. Прийом невеликої кількості їжі викликає відчуття важкості та переповнення шлунка. Це створює суб'єктивні відчуття насичення.

*Печія* – відчуття печіння в ділянці нижньої частини стравоходу (результат зниження тонусу кардіального сфінктера шлунка, нижнього стравохідного сфінктера (ВСС) і закидання в нього кислого шлункового вмісту).

*Нудота.* При підпороговому збудженні блювотного центру розвивається нудота – неприємне, безболісне суб'єктивне відчуття, що передує блюванню.

*Блювання* – мимовільний рефлекторний акт, який характеризується викидом вмісту шлунка (іноді й кишечника) назовні через стравохід, глотку та порожнину рота.

Механізми розвитку блювання: посилена антиперистальтика стінки шлунка, скорочення м'язів діафрагми та черевної стінки, розслаблення м'язів кардіального відділу шлунка й стравоходу, збудження блювотного центру довгастого мозку.

*Демпінг-синдром* – патологічний стан, що розвивається в результаті швидкої евакуації шлункового вмісту в тонку кишку. Виникає, як правило, після видалення частини шлунка.

#### **Патогенез**

1. Гіперосмоляльність вмісту тонкої кишки (в результаті потрапляння в неї концентрованої їжі зі шлунка).

2. Інтенсивний транспорт рідини з судин у порожнину кишечника (за градієнтом осмотичного тиску). Це може призвести до почастищення випорожнення.

3. Розвиток гіповолемії.

4. Активація синтезу й виділення у міжклітинний простір БАР, що викликають системну вазодилатацію (внаслідок ефектів серотоніну, кінінів, гістаміну та ін.) і артеріальну гіпотензію.

5. Інтенсивне всмоктування в кишечнику глюкози з розвитком гіперглікемії.

6. Стимуляція утворення та інкреції надлишку інсуліну. Гіперінсулінемія активує транспорт глюкози в клітини. Однак до цього часу (зазвичай через 1,5–2 год після прийому їжі та швидкої евакуації її зі шлунка в кишечник) їжа вже утилізована. У зв'язку з цим розвиваються наростаюча гіпоглікемія, дисбаланс іонів, ацидоз.

Основні прояви демпінг-синдрому: прогресуюча слабкість після прийому їжі, тахікардія, аритмії серця, гостра артеріальна гіпотензія, сонливість, запаморочення, нудота, м'язове тремтіння (особливо кінцівок), порушення свідомості.

### **1. Розлади всмоктування в шлунку**

У нормі в шлунку всмоктуються вода, алкоголь, електроліти. При випадковому або усвідомленому прийомі можуть всмоктуватися токсичні агенти. При деструктивних змінах стінки шлунка можливе потрапляння білка у внутрішнє середовище організму, що призводить до виникнення імунопатологічних процесів: алергічних реакцій і станів імунної аутоагресії.

### **2. Порушення бар'єрної і захисної функції шлунка**

**Слизово-бікарбонатний бар'єр** захищає СО від дії кислоти, пепсину та інших потенційно ушкоджуючих агентів.

**Регуляція бар'єра шлунка.** Секрецію бікарбонату та слизу **посилюють** глюкагон, простагландин Е, гастрин, епідермальний фактор росту (EGF). Для попередження пошкодження й відновлення бар'єра застосовують антисекреторні агенти (блокатори гістамінових рецепторів), простагландини, гастрин, аналоги цукрів (наприклад, сукральфат).

**Руйнування бар'єра.** При несприятливих умовах бар'єр руйнується, відбувається загибель клітин епітелію, набряк і крововиливи у власному шарі СО.

### **Фактори, несприятливі для підтримки бар'єра:**

1. НПЗЗ (аспирин, індометацин), етанол, солі жовчних кислот.
2. *Helicobacter pylori* – грамнегативна бактерія, що виживає в кислому середовищі шлунка, вражає поверхневий епітелій шлунка й руйнує бар'єр, сприяючи розвитку гастриту та виразкового дефекту стінки шлунка.
3. Зниження кислотності в шлунку створює сприятливі умови для життєдіяльності та розмноження багатьох мікробів.

### **Порушення травлення в кишечнику**

Розлади травлення в кишечнику обумовлені порушенням основних його функцій: 1) перетравлювальної, 2) всмоктувальної, 3) моторної і 4) бар'єрно-захисної.

### **І. Порушення функції травлення**

#### **Основні причини:**

1. Порушення екзокринної функції ПЗ.
2. Порушення виділення жовчі в тонку кишку.
3. Порушення секреції в просвіт тонкої кишки слизу та бікарбонату власними (бруннеровими) залозами стінки ДПК і слизу численними келихоподібними клітинами ворсинок і крипт кишечника.

**Порушення екзокринної функції** призводять до панкреатичної ахілії.

#### **Причини порушення екзокринної функції ПЗ:**

- 1) зменшення маси ПЗ (при некрозі, частковій резекції, ураженні пухлиною, склерозі);
- 2) порушення відтоку секрету ПЗ у її протоках у ДПК у результаті обтурації проток (каменем, пухлиною та ін.) або стиснення проток (новоутворенням або рубцем);
- 3) дискінезія проток залози (внаслідок зниження тонуусу або, навпаки, спазму ГМК проток);
- 4) порушення діяльності ПЗ у результаті нервових і гуморальних регуляторних розладів.

**Розлади виділення жовчі в тонку кишку** (див. «Патофізіологія печінки»).

### **Порушення секреції келихоподібними клітинами та бруннеровими залозами**

#### **Основні причини:**

- 1) атрофія або гіпотрофія СО кишечника (при хронічному ентериті);
- 2) резекція частини тонкої кишки;
- 3) виразково-ерозійні та некротичні зміни в СО кишечника (при гострих ентеритах, інтоксикаціях, ішемії стінки кишки).

Порушення перетравлювальної функції кишечника призводять до розладів порожнинного та пристінкового (мембранного) травлення (в т. ч. до розвитку **синдрому мальабсорбції**). Ці ж розлади позначаються й на стані організму в цілому з огляду на дефіцит субстратного та енергетичного забезпечення організму й розвитку кишкової аутоінфекції та інтоксикації.

## **II. Розлади всмоктувальної функції кишечника**

### **Основні причини:**

1. Недостатнє полосне та мембранне травлення.
2. Прискорення евакуації кишкового вмісту (при проносах).
3. Атрофія ворсинок СО кишечника.
4. Надлишковий вміст ексудату на поверхні СО (при гострих кишкових інфекціях, при хронічних ентеритах).
5. Резекція великого фрагмента тонкої кишки (при її пухлинному ураженні та/або некрозі).
6. Розлади крово- та лімфообігу в стінці кишечника.
7. Розлади кишкового всмоктування є значущим компонентом патогенезу синдрому мальабсорбції.

## **III. Порушення моторної функції кишечника**

Форми порушення моторики кишечника різноманітні. Крайніми варіантами порушень є *діарея* та *запор*.

**Діарея** чи **пронос** (від гр. *diarrheo* – стікаю) – прискорені (більше 2–3 разів на добу) випорожнення рідкої або кашкоподібної консистенції, що поєднуються з посиленням моторики кишечника.

### **Основні види та механізми виникнення**

1. Ексудативний. Результат надлишкового утворення запального ексудату СО кишечника (при інфекційних і неінфекційних ентеритах і колітах).
2. Секреторний. Слідство надмірної секреції рідини в просвіт кишечника (при холері, вірусних ентероколітах, СНІДі, гіперпродукції VIP пухлинною тканиною ПЗ).
3. Гіперосмолярний. Результат значної гіперосмолярності кишкового вмісту (при порушенні всмоктування компонентів кишкового хімусу при мальабсорбції або передозуванні сольових проносних).
4. Гіперкінетичний. Внаслідок гіперсекреції та підвищеної перистальтики кишечника (при ентероколітах, синдромі подразненої кишки).

### **Наслідки:**

- 1) гіпогідратація організму аж до ексікозу (крайній ступінь гіпогідратації організму);
- 2) гіповолемія та нерідко – артеріальна гіпотензія;
- 3) порушення електролітного балансу і КОС.

**Запор (обстипація)** – тривала затримка випорожнень чи утруднення спорожнення кишечника (до 3 діб і більше). Спостерігається у 25–30 % людей у віці понад 70 років.

### **Основні види та механізми виникнення**

1. *Аліментарний (малооб'ємний)*. Є результатом малого обсягу кишкового вмісту (при хронічному недоїданні, недостатньому споживанні рідини, малій кількості овочів і фруктів у раціоні, вживанні їжі, яка легко засвоюється).

2. *Нейрогенний* (спастичний і атонічний).

2.1. Спастичний. Надмірне підвищення вагальних нейрогенних впливів на стінку кишечника може привести до спазму її мускулатури. Це уповільнює евакуацію їжі та спорожнення кишечника.

2.2. Атонічний. Зниження нейроефекторних впливів на мускулатуру кишечника викликає його гіпотонію та затримку випорожнень.

3. *Ректальний*. Є наслідком патологічних процесів у прямій кишці (тріщини або парапроктит), що супроводжуються болем. Це пригнічує рефлекс дефекації.

4. *Механічний*. Результат механічної затримки евакуації кишкового вмісту (пухлиною, рубцем).

#### **IV. Порушення бар'єрно-захисної функції кишечника**

Стінка кишечника є ефективним механічним, фізико-хімічним й імунологічним бар'єром для кишкової флори та токсичних речовин, що утворюються при перетравлюванні їжі й при виділенні мікроорганізмів.

**Наслідки порушення бар'єрної функції:** інфікування організму, розвиток токсинемії чи токсикоінфекції, розлади травлення та життєдіяльності в цілому.

#### **Виразкова хвороба (ВХ)**

Термінами «пептична виразка», «виразкова хвороба», «пептична виразкова хвороба» визначають групу захворювань ШКТ, що характеризуються утворенням ділянок деструкції СО в органах ШКТ. Виразки частіше виявляють у шлунку й проксимальному відділі ДПК, іноді в дистальній частини стравоходу та рідко в тонкій кишці (звичайно поєднуються з дивертикулом Меккеля, що містить фрагменти СО шлункового типу).

#### ***Етіологія виразкової хвороби***

#### **Соціальні (нейро- та психогенні) фактори ВХ**

1. Тривалі стреси, розумова перевтома, надмірно високий темп життя, особливо в професійній сфері. Названі фактори призводять до формування дифузного застійного збудження в ядрах гіпоталамуса, підвищують тонічні впливи БН на ШКТ.

2. Паління збільшує ризик розвитку захворювання та знижує ймовірність загоєння пептичних виразок. Нікотин обумовлює пригнічення секреції захисних бікарбонатів, прискорення транспорту вмісту шлунка з низьким рН у ДПК, гіперсекрецію пепсиногену, зниження тонуусу сфінктера воротаря, що створює умови для закидання кишкового вмісту, що містить жовч, в шлунок.

3. Алкоголь безпосередньо подразнює СО, стимулює шлункову секрецію та руйнує слизово-бікарбонатний бар'єр.

#### **Аліментарні фактори ВХ**

1. Підвищення пептичної активності шлункового соку (часте вживання м'ясної їжі, вживання рафінованих продуктів харчування зі зниженою здатністю нейтралізувати соляну кислоту).

2. Неупорядковане, нерегулярне та/або одноманітне харчування (створює умови для активації шлункової секреції при недостатній кількості прийнятої їжі).

3. Часте вживання в їжу великої кількості спецій, гострих приправ, речовин, що подразнюють СО шлунка та кишечника (гірчиці, оцту, майонезу, гарячої або холодної їжі, рідин із великим вмістом вуглекислого газу, кави).

#### **Фізіологічні фактори ВХ**

1. Шлункова кислотність.

2. Гастрин. У хворих із виразкою шлунка його вміст підвищений як натщесерце, так і після їжі.

3. Рефлюкс жовчі в шлунок (має важливе значення в зниженні захисного бар'єру СО).

#### **Генетичні чинники ВХ**

1. У найближчих родичів ризик виникнення захворювання вище в 10 разів.

2. Відома асоціація хвороби з групою крові 0(1) (ймовірність розвитку виразкової хвороби ДНК вище на 30–40 %).

3. Асоціація захворювання з деякими гаплотипами системи HLA (B12, B5, B3).

4. Сімейний поліендокринний аденоматоз типу I часто супроводжується розвитком гастринсекретуючих пухлин.

5. Ревматоїдний артрит підвищує ризик виникнення симптоматичних виразок шлунка, що пояснюють ульцерогенним ефектом НПЗЗ.

6. Хронічні обструктивні захворювання легень (в т.ч. генетично обумовлені).

**Інфекція.** Інфікування *H. pylori* руйнує захисний слизово-бікарбонатний бар'єр і пошкоджує шлунковий епітелій. Це розвивається в результаті продукції *H. pylori* гідролітичних ферментів (уреаз, фосфоліпаз, протеаз) і широкого спектра цитотоксичних речовин (мембранотропні або вакуолізуючі), активації синтезу та вивільнення в інфікованій СО шлунка прозапальних медіаторів (фактора некрозу пухлин, ІЛ, гідролаз лізосом).

**Лікарські фактори виразкової хвороби.** Ацетилсаліцилова кислота (аспірин) та інші НПЗЗ пригнічують вироблення захисних простагландинів (пригнічуючи активність циклооксигенази). Кортикостероїди пригнічують утворення слизу та пригнічують регенерацію СО шлунка.

**Патологічна імпульсація** з уражених внутрішніх органів при хронічному апендициті, хронічному холециститі, ЖКХ та ін.

### Патогенез ВХ

У основі патогенезу ВХ лежить порушення динамічної рівноваги між факторами агресії та захисту СО шлунка: переважну роль відіграє зниження ефективності факторів захисту, а в розвитку пептичних виразок ДПК – активація факторів агресії. В результаті спостерігається протеолітична деструкція тканини шлунковим соком і формування виразкового дефекту (рис. 29).

Розрізняють три фази формування виразки: 1) нейроваскуляторної дистрофії; 2) некробіозу в підслизовій основі та 3) виразкової деструкції СО в результаті протеолізу.



Рис. 29. Роль факторів агресії та захисту ШКТ у розвитку пептичних виразок

**Загальні прояви виразкової хвороби:** больовий, диспептичний і астеновегетативний синдроми, сезонність захворювання (весна та осінь), періоди ремісії та загострення.

### Клінічні прояви ВХ шлунка

1. Астеновегетативні прояви у вигляді зниження працездатності, слабкості, тахікардії.
2. Біль в епігастральній ділянці.
3. При виразках кардіальної ділянки та задньої стінки шлунка біль з'являється відразу після прийому їжі, локалізується за грудниною, може віддавати в ліве плече.
4. При виразках малої кривизни біль виникає через 15–60 хв після їжі.
5. При пальпації помірна локальна болючість та м'язовий захист у епігастрії.
6. Диспептичні явища – відрижка повітрям, їжею, нудота, печія, закрепи.

Виразки, індуковані прийомом НПЗЗ, часто бувають безсимптомними; вони можуть дебютувати перфорацією чи кровотечею.

### Клінічні прояви ВХ ДПК

1. Астеновегетативний синдром.

2. Біль – переважний симптом у 75 % хворих:
  - 2.1. Виникає через 1,5–3 год після прийому їжі (пізній), натщесерце (голодний) і вночі (нічний).
  - 2.2. Суб'єктивно біль сприймається як відчуття печіння в епігастральній ділянці.
  - 2.3. Прийом їжі поліпшує стан.
3. Блювання на висоті болю, полегшує (зменшує) біль.
4. Невизначені диспептичні скарги – відрижка, печія (ранні і найбільш часті прояви), здуття живота, непереносимість їжі – в 40–70 % часті запори.
5. При пальпації визначається болючість в епігастральній ділянці, іноді деяка резистентність м'язів черевного преса.

### Ускладнення виразкової хвороби

**Пенетрація** – проникнення виразки в прилеглі сусідні органи. Розвивається місцеве запалення органа з відповідними симптомами. Пенетрація характерна для виразок ДПК. Найчастіше пенетрація виникає в ПЗ, рідше в жовчовивідні шляхи.

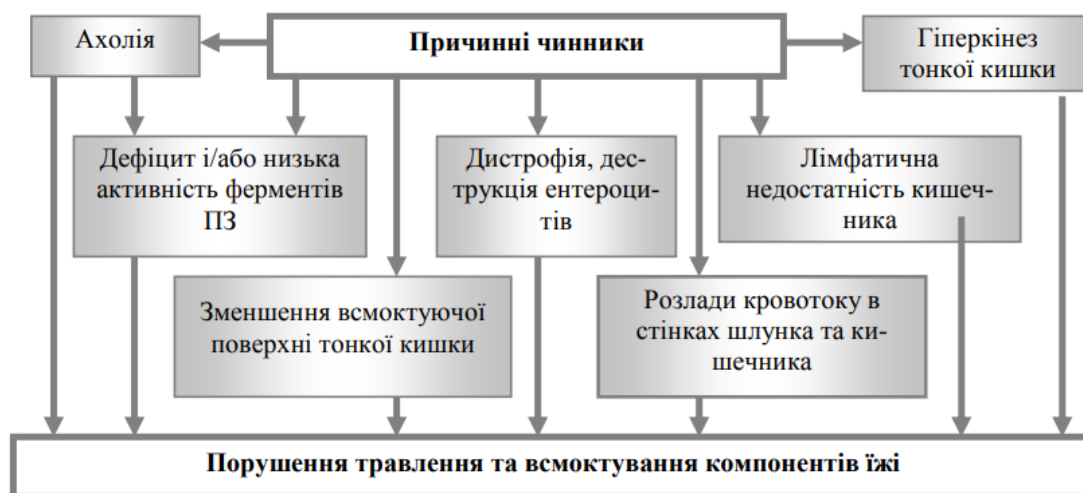
Найбільш характерні симптоми пенетрації:

- 1) зміна характеру раніше наявного болю, він втрачає зв'язок з прийомом їжі, добову циклічність;
- 2) біль при пенетрації починає іррадіювати найчастіше в поперек або має оперізуючий характер, іррадіація може бути в праве підребер'я і навіть до низу живота;
- 3) при огляді пацієнта виявляються ділянки з місцевою обмеженою хворобливістю, якщо ділянка пенетрації доступна пальпації;
- 4) з'являються симптоми ураження тих органів, у яких розвинулася пенетрація;
- 5) часто відзначається підвищення температури до 37–38°C.

**Перфорація виразки** – це проривання стінки того органа, в якому розташована виразка. Перфорація найчастіше відбувається в черевну порожнину, при цьому вміст шлунка та НСІ, що потрапили в черевну порожнину, не будучи стерильними, викликають масивний інфекційний процес – перитоніт.

**Стеноз воротаря.** Воротар (пілорус) – це своєрідний клапан, розташований у місці переходу шлунка в ДПК. Відповідно стеноз воротаря – це його звуження, що виникає внаслідок близького розташування до нього виразки, яка деформує стінки кишки та потім втягує в процес воротар, розвивається стійке звуження просвіту.

**Синдром мальабсорбції** (буквально – «поганого всмоктування») – це комплекс розладів, що розвивається в результаті порушень процесів травлення їжі та всмоктування її компонентів (рис. 30).



**Рис. 30.** Основні причини синдрому мальабсорбції

Синдром порушеного кишкового всмоктування неспецифічний; він розвивається внаслідок безлічі як спадкових, так і набутих захворювань не тільки кишечника, але й

інших органів і систем організму. В даний час термін «синдром мальабсорбції» об'єднує понад 70 захворювань та синдромів (табл. 27).

Таблиця 27

### Прояви синдрому мальабсорбції

Системи, органи	Прояви
Система травлення	Діарея, порушення субстратного забезпечення (маси тіла), стоматити, гінгівіти, глосити
Шкіра	Дерматити, дерматози, фолікулярний гіперкератоз
Система імунологічного надзору	Імунодефіцити, алергія
Нервова система	Невропатії, зниження гостроти зору
Кістково-м'язова система	Остеопороз, м'язова тетанія (судоми)
Система кровообігу	Недостатність кровообігу, анемії, гіпопротеїнемія (набряки), геморагічний синдром
Ендокринна система	Полігландулярна недостатність

### Целіакія

Целіакія (інша назва – глютеніт ентеропатія) – це спадкове аутоімунне захворювання тонкої кишки, яке зустрічається у людей різного віку, навіть у дітей.

Симптоми целіакії: хронічний пронос, затримка фізичного розвитку (у дітей), втома, можуть бути присутні інші ознаки, що впливають на діяльність інших органів і систем.

Целіакія виникає в зв'язку з негативною реакцією організму на **гліадин** (білок клейковини – глютен), що міститься в пшениці. Подібні білки виявлені також у рослинах, що відносяться до пшеничних (*Triticeae* tribe), в інших зернових культурах, таких як ячмінь та жито. Під впливом гліадину, а саме трьох пептидів, які були виявлені в проламіні, фермент тканинної трансглютамінази змінює білок, а імунна система вступає в перехресну реакцію з тканинами тонкої кишки, викликаючи запальні реакції, наслідком яких є пошкодження ворсинок тонкої кишки (т. зв. атрофія ворсинок). Це перешкоджає засвоєнню поживних речовин організмом, адже кишкові ворсинки відповідальні за поглинання необхідних речовин. Єдиним відомим способом лікування є дотримання постійної безглютенової дієти.

### Неспецифічний виразковий коліт (НВК)

**Неспецифічний виразковий коліт** – це захворювання товстого кишечника, що виникає без чітко встановленої причини (невідомої етіології), при якому в стінці товстої кишки розвивається виражене запалення, що призводить до загибелі клітин кишки (некрозу) із розвитком глибоких виразок і крововиливів (геморагій).

На НВК частіше хворіють люди молодого віку (від 20 до 40 років), при цьому не існує статевих відмінностей, у чоловіків та жінок він трапляється однаково часто. НВК найбільш поширений в розвинених країнах північної Америки та Західної Європи, там захворюваність досягає 120–150 хворих на 100 000 населення.

НВК зазвичай вражає **нижні відділи товстої кишки** – пряму, сигмоподібну та низхідну ободову кишку. Всі зміни в кишечнику та близькість процесу до закінчення травного тракту обумовлюють досить виражені симптоми захворювання.

#### Прояви НВК

*Діарея зі слизом, кров'ю та гноєм* – найвірогідніша ознака НВК.

*Біль у животі* має переймоподібний характер і зростає перед дефекацією. Після випорожнення кишечника він зазвичай вщухає, але болісність при пальпації живота повністю не минає.

*Інттоксикація* характерна для будь-якого гнійного процесу, зокрема коліту. Може підвищуватися температура тіла, спостерігається слабкість, зниження АТ, відсутність апетиту і зменшення маси тіла.

Для важких форм хвороби характерні також і *позакишкові прояви*.

Дата	Бал	Підпис викладача

## ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ПЕЧІНКИ. ПЕЧІНКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ

**Актуальність теми.** Порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функції печінки, що супроводжується виникненням жовтяниці, є патологічним синдромом, який може спостерігатися при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів терапевтичного, інфекційного й хірургічного профілю, ряді гемолітичних ситуацій спадкового, імунного та токсичного характеру. Знання питань етіології та патогенезу різних видів жовтяниць, основ їх клінічної та лабораторної диференційної діагностики є необхідним у загальнотеоретичній підготовці лікаря широкого профілю.

**Загальна мета** – вміти охарактеризувати сутність жовтяниць як патологічних синдромів, що є наслідком порушення жовчоутворення та жовчовиділення, інтерпретувати основні клініко-лабораторні показники, які використовують для диференційної діагностики різних видів жовтяниць.

### Конкретні цілі

1. Визначити поняття жовтяниці як патологічного синдрому.
2. Класифікувати жовтяниці з урахуванням їх етіології та патогенезу.
3. Обґрунтувати застосування клініко-лабораторних показників, дослідження яких необхідно для диференційної діагностики жовтяниць.
4. Провести диференційну діагностику різних видів жовтяниць, використовуючи знання механізмів виникнення біохімічних порушень при цьому.
5. Перерахувати основні симптоми холемічного синдрому.
6. Пояснити механізм виникнення та розвитку проявів холемічного синдрому.

### Необхідні для реалізації мети навчання базисні знання-навички

#### Вміти:

1. Пояснювати основні фізіологічні механізми жовчовидільної функції печінки.
2. Охарактеризувати процеси жовчоутворення та жовчовиділення і хімічний склад жовчі.

### ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Основні патологічні синдроми ураження печінки, їх біохімічні маркери.
2. Функціональна недостатність печінки. Порушення метаболічної та захисної функції. Причини. Патогенез. Прояви. Синдром гепатоцеребральної недостатності.
3. Порушення екскреторної функції печінки. Розлади жовчоутворення та жовчовиділення. Причини. Прояви.
4. Жовтяниця. Визначення поняття. Види жовтяниці. Гемолітична (надпечінкова) жовтяниця. Причини. Патогенез. Прояви.
5. Паренхіматозна (печінкова) жовтяниця. Причини. Патогенез. Прояви.
6. Механічна (підпечінкова) жовтяниця. Причини. Холемічний та ахолічний синдроми. Патогенез. Прояви.
7. Порушення гемодинамічної функції печінки. Синдром портальної гіпертензії. Етіологія. Патогенез. Прояви.
8. Печінкова кома. Етіологія. Патогенез.

### ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

**Функції печінки:** жовчоутворювальна та жовчовидільна, метаболічна, депонуюча, бар'єрна, екскреторна, гомеостатична.

Таким чином, печінка забезпечує такі основні напрямки життєдіяльності: травлення, обмін речовин (енергозабезпечення, метаболізм білків, жирів, вуглеводів, гормонів, вітамінів, ферментів, води, електролітів, мікроелементів, пігментів) і детоксикацію, а також кровообіг.

### ЗАГАЛЬНА ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ

**Етіологія.** Розрізняють спадкові та набуті ураження печінки, причинами є наступне.

1. Фізичні фактори – іонізуюче випромінювання, механічна травма.
2. Хімічні агенти, що мають токсичну дію. Вони можуть бути як екзогенного (алкоголь, промислові отрути, хлороформ, миш'як; лікарські препарати ПАСК – натрій, сульфаніламід, цитостатики, деякі антибіотики; рослинні отрути), так і ендогенного (продукти розпаду тканин при опіках, некрозах) походження.



3. Інфекційні агенти – віруси (гепатиту, інфекційного мононуклеозу), збудники туберкульозу, найпростіші (лямблії, амеби), гриби (актиноміцети), гельмінти (аскариди).
4. Аліментарні фактори: білкове і вітамінне голодування, дуже жирна їжа.
5. Алергічні реакції на введення вакцин, сироваток, продуктів і лікарських речовин.
6. Порушення кровообігу в печінці місцевого (ішемія, венозна гіперемія, тромбоз, емболія) і загального (при недостатності кровообігу) характеру.
7. Ендокринні та обмінні порушення в організмі (цукровий діабет, гіпертиреоз, ожиріння).
8. Пухлини (гепатоцелюлярний рак) і їх метастази в печінку (рак шлунка, легень).
9. Генетичні дефекти обміну речовин (спадкові ферментопатії), вроджені вади розвитку печінки.

**Патогенетично** виділяють два різновиди патологічних реакцій:

- 1) пряме пошкодження печінки етіологічним фактором;
- 2) аутоімунне пошкодження печінки внаслідок появи аутоантигенів (патологічно змінених компонентів гепатоцитів) і розвитку аутоалергічних реакцій гуморального та клітинного типу, що поглиблюють пошкодження печінки в результаті мікроциркуляторних порушень (дія БАВ) та імунного цитолізу (за участю Т-кілерів).

В основі різних захворювань печінки найчастіше лежать такі патологічні процеси, як запалення, порушення периферичного кровообігу, обміну речовин, пухлини. Запальні зміни називаються гепатитами, первинна зміна обміну речовин гепатоцитів з розвитком дистрофії – гепатозами та обмінними захворюваннями печінки (жировий гепатоз або жирова дистрофія печінки, глікогеноз), а дифузне розростання сполучної тканини на тлі дистрофії, некрозу паренхіми та перебудови структури печінки – цироз. Слід зазначити певну взаємозв'язок патологічних процесів у печінці: гепатити та гепатози зазвичай завершуються розвитком цирозу.

### Цироз печінки

**Цироз печінки** – це хронічне прогресуюче захворювання, що характеризується розростанням сполучної тканини, патологічною регенерацією тканини печінки та перебудовою структури органа, що проявляється ознаками печінкової недостатності. Цироз є наслідком незворотного пошкодження великої кількості печінкових клітин.

Залежно від причин, що викликали таке пошкодження, виділяють **три патогенетичних варіанти цирозу печінки**:

- 1) постнекротичний: проявляється ознаками печінково-клітинної недостатності;
- 2) міліарний: супроводжується холестатичною недостатністю печінки;
- 3) порталний: є структурною основою печінково-судинної недостатності печінки.

Цирози печінки можуть бути первинними та **вторинними**.

#### Первинні цирози

1. **Атрофічний**. Характеризується міжчасточковим розростанням сполучної тканини з деформацією органа – зморщуванням і зменшенням обсягу печінки з наступною атрофією гепатоцитів. Наслідок – застій крові в ворітній вені та асцит. Цей цироз найчастіше розвивається в результаті початкового ушкодження паренхіми печінки.

2. **Гіпертрофічний**. Характерне розростання сполучної тканини всередині часточок без наступного зморщування органа. Печінка збільшена, розвивається жовтяниця та збільшення селезінки, асцит відсутній. Розвивається на тлі запальних змін строми.

**Вторинні цирози**: інфекційні (туберкульоз, сифіліс, малярія), паразитарні (багатокамерний ехінокок), токсичні (гемолітична жовтяниця, хвороби обміну), кардіальні та васкулярні (вади серця, облітерація печінкових вен, склероз артерій печінки), біліарні (закупорювання жовчних шляхів та їх запалення їх – ангіохоліт).

Особлива форма цирозу розвивається внаслідок ураження основних гангліїв проміжного мозку (при енцефалітах). Експериментально у щурів вдається викликати розвиток цирозу (через стадію жирової інфільтрації) за допомогою тривалого годування бідною

білками їжею, позбавленою ліпотропних речовин – холіну та метіоніну, а також за відсутності цистину.

Наслідком цирозу може бути розвиток **асцити**.

#### **Причини асцити:**

- 1) портальна гіпертензія різного походження;
- 2) набряки при хронічній недостатності серця, захворюваннях нирок, аліментарній дистрофії;
- 3) порушення відтоку лімфи з грудної протоки (її поранення, здавлювання);
- 4) ураження очеревини пухлинним або туберкульозним процесом (асцит-перитоніт). Асцитична рідина за своїм характером буває зазвичай серозною, значно рідше – геморагічною.

**У патогенезі асцити** мають значення наступні механізми

1. Гідростатичний, пов'язаний із підвищенням тиску крові в капілярах портальної системи.

2. Онкотичний. Обумовлений зменшенням білоксинтезуючої функції печінки, внаслідок чого розвивається гіпопротеїнемія та падає онкотичний тиск крові.

3. Затримка натрію в організмі. Пов'язана зі збільшенням вмісту альдостерону в крові. Це, в свою чергу, обумовлене активацією ренін-ангіотензинової системи (застій крові в судинах ворітної системи → зменшення венозного повернення → падіння ХОК → гіпоксія нирок → виділення реніну). Крім того, в зв'язку з порушенням функцій печінки може порушуватися інактивація альдостерону, що рівнозначно його гіперпродукції.

4. Лімфогенний. У зв'язку з порушенням лімфовідтоку відбувається перехід багатобілками лімфи в черевну порожнину. Це викликає підвищення онкотичного тиску рідини черевної порожнини з подальшим виходом в неї води з кровоносних судин і інтерстиціального простору.

Загальною закономірністю для захворювань і синдромів ураження печінки є розвиток **печінкової недостатності**.

#### **ПЕЧІНКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ (ПН)**

Термін «печінкова недостатність» (ПН) є збірним поняттям, що включає не тільки порушення однієї або декількох функцій печінки, а й порушення функціонального стану інших життєво важливих органів і, перш за все, головного мозку (ГМ).

**Етіологія та патогенез.** Найбільш частими причинами, що призводять до розвитку ПН, є гострий та хронічний гепатит, цироз печінки, захворювання, що супроводжуються розвитком механічної жовтяниці (жовчнокам'яна хвороба, рак голівки ПЗ або великого сосочка ДПК, позапечінкових жовчних шляхів). ПН може бути викликана важкими захворюваннями серцево-судинної системи та системи сечовиділення, колагенозами, важкою поєднаною травмою, великими опіками, отруєннями гепатотоксичними речовинами. Вона спостерігається також при цирозі печінки, в термінальній стадії розвитку загального гнійного перитоніту, після операцій на «відкритому» серці із застосуванням штучного кровообігу, при неадекватній перфузії органів та ін.

Залежно від причини розрізняють **ендо- та екзогенну** форми ПН. У її розвитку важлива роль належить не тільки характеру пошкодження гепатоцитів (дистрофія, некроз), але й ураженню ГМ. Останнє пов'язують з накопиченням у крові різних церебротоксичних речовин: аміаку, молочної кислоти та ін.

#### **Види печінкової недостатності за патогенезом**

1. Печінково-клітинна (дистрофічні та некротичні пошкодження гепатоцитів).
2. Екскреторна або холестатична (порушення жовчоутворення та жовчовиділення).
3. Судинна (порушення кровообігу в печінці).

**За ступенем виключення функції** ПН може бути тотальною (порушені всі функції) та парціальною чи частковою (порушені одна або декілька функцій).

**За перебігом** розрізняють гостру та хронічну ПН.

**Клінічні прояви ПН** різноманітні та визначаються причиною, яка їх викликала. Вони також залежать від того, які функції печінки постраждали найбільше (білоксинтетична, пігментоутворювальна, дезінтоксикаційна тощо).

Симптомами ПН є іктеричність шкіри та СО, «судинні зірочки» на шкірі тулуба (при хронічній формі), підшкірні або підслизові крововиливи, кровотечі в просвіт травного тракту.

При фізикальному дослідженні виявляють збільшення або, навпаки, зменшення розмірів печінки, болочість її при пальпації, асцит, спленомегалію. Важкість ПН тісно взаємопов'язана з інтенсивністю жовтяниці, гіперамоніємією. Джерелами останньої є харчові білки, кров, що виливається в просвіт ШКТ (частіше при кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу). Під впливом травних соків і ферментів з білків утворюється аміак. В умовах порушення дезінтоксикаційної функції печінки аміак не руйнується та потрапляє в загальний кровотік, надаючи токсичну дію на ГМ.

Ступінь тяжкості ПН визначає вираженість нервово-психічних розладів. На ранніх стадіях виявляють психічну депресію або, навпаки, ейфорію, до того ж вони часто чергуються. Пізніше відбуваються зміни неврологічного статусу – загальмованість свідомості та кома.

#### **Функціональна недостатність печінки**

При недостатності печінки можуть порушуватися її наступні функції:

- 1) метаболічна – участь у вуглеводному, жировому та білковому обміні, обміні вітамінів, гормонів і БАР;
- 2) захисна – фагоцитарна та антитоксична функції печінки;
- 3) екскреторна – утворення та виділення жовчі (секреція жовчі обумовлює видільну та травну функції печінки);
- 4) гемодинамічна – участь печінки в підтриманні системного кровообігу.

#### **I. Порушення метаболічної функції печінки**

**Вуглеводний обмін.** Участь печінки у вуглеводному обміні полягає, головним чином, у підтримці постійної концентрації глюкози в плазмі крові. Це досягається завдяки тому, що в печінці відбувається депонування глюкози у вигляді глікогену (глікоген складає близько 20 % її маси). Можливі два принципово різні стани, при яких порушується функція печінки за підтриманням постійної концентрації глюкози крові. Зменшення вмісту глікогену в печінці обумовлено порушенням процесів вивільнення глюкози з глікогену й надходження її в кров. Ці порушення лежать в основі спадкових захворювань, які отримали назву *глікогенозів*. Проявом порушень вуглеводної функції печінки є розвиток печінкової гіпоглікемії, яка у важких випадках може призводити до гіпоглікемічної коми.

**Жировий обмін** порушується, що виражається в наступному:

- 1) зміні розщеплення й всмоктування жирів їжі в кишечнику, пов'язаному з дефіцитом жовчних кислот (порушення жовчоутворення та жовчевиділення);
- 2) порушенні синтезу й окислення тригліцеридів (ТГ), фосфоліпідів, ліпопротеїдів (ЛП);
- 3) припиненні виділення ТГ і жирних кислот (ЖК) із печінки в складі ЛП;
- 4) розвитку жирового гепатозу (жирова інфільтрація, жирова дистрофія);
- 5) збільшенні утворення кетонових тіл;
- 6) зміні обміну холестерину (проявляється зниженням кількості естерифікованого холестерину).

Тривала аліментарна гіперхолестеринемія також може бути пов'язана з порушенням здатності печінки вилучати з крові холестерин і відкладати його в зірчастих клітинах.

**Жирова дистрофія печінки** – це збільшення вмісту ТГ у печінкових клітинах, у результаті чого розвивається дифузне або осередкове ожиріння печінки.

Найбільш частими причинами жирової дистрофії печінки є ожиріння, ЦД, алкоголь, хронічні інфекції та інтоксикації, гепатотропні отрути, аліментарні фактори (білкове голодування, дефіцит у їжі ліпотропних речовин – холіну та ін.).

У патогенезі жирової дистрофії печінки виділяють два механізми.

1. Надмірне утворення ТГ із ЖК. Це може бути обумовлено збільшеним надходженням ЖК у печінку (гіперліпацидемія), порушенням окислення ЖК у гепатоцитах (гіпоксія, дефіцит коферментів, переважне використання для енергетичних потреб інших сполук, зокрема алкоголю).

2. Недостатнє виведення ТГ із печінки в кров у складі ЛПДНЩ.

Порушення **білкового обміну** пов'язані зі змінами синтезу й розщеплення білків, дезамінування, трансамінування й декарбоксілювання амінокислот, утворення продуктів кінцевих етапів білкового обміну (сечовина, сечова кислота, аміак, креатин). У печінці синтезується переважна більшість білків плазми крові: всі альбуміни, 75–90 %  $\alpha$ -глобулінів, близько 50 %  $\beta$ -глобулінів, тому при виявленні порушень білоксинтезуючої функції печінки пов'язані з розладами утворення білків плазми крові. До таких проявів відносяться гіпопротеїнемічний та геморагічний синдроми.

Гіпопротеїнемічний синдром виникає в результаті зменшення концентрації альбумінів у плазмі крові. Це призводить до зниження онкотичного тиску плазми, наслідком чого може бути розвиток набряків.

Геморагічний синдром є наслідком порушень синтезу білків-факторів згортання крові (фібриногену, протромбіну, проконвертину).

**Порушення обміну вітамінів** проявляються в зменшенні всмоктування жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К) у результаті порушень жовчовидільної функції печінки, синтезу вітамінів і утворення їх активних форм (ренітола та ін.), депонування вітамінів (В<sub>12</sub>, фолієвої кислоти та ін.) і виведення з організму.

**Порушення пігментного обміну** проявляються гіпербілірубінемією, яка характеризує паренхіматозні ураження печінки й застійні явища в ній.

**Порушення КОС** характеризуються ацидозом. Окрім кетокислот накопичуються кислі продукти обміну, які викликають зрушення лужних резервів крові.

**Водний обмін.** Скорочення печінкових вен викликає підвищення кров'яного тиску в капілярах, у результаті чого посилюється лімфоутворення та відбувається затримка води. При важких захворюваннях печінки нерідко знижується діурез, розвивається гідремія.

**Зміни обміну гормонів та інших БАР** полягають у порушенні синтезу гормонів (тирозину з фенілаланіну), їх транспортних білків (транскортину, що зв'язує глюкокортикоїди) та інактивації гормонів (кон'югації стероїдів із глюкуроною та сірчаною кислотами), порушенні окислення КА аміноксидазами, розщеплення інсуліну (інсуліназою), альдостерону (що сприяє затримці натрію й води і розвитку печінкового набряку) і БАР (окислювальне дезамінування серотоніну і гістаміну).

**Порушення обміну мікроелементів** пов'язані зі змінами депонування заліза (в формі гемосидерину та феритину, що обумовлює збільшення в крові вмісту заліза); кобальту (у вигляді ціанокобаламіну), міді, цинку, молібдену, марганцю та ін., синтезу транспортних білків мікроелементів (трансферину, церулоплазміну), екскреції їх з жовчю.

## **II. Порушення захисної (бар'єрної) функції**

Захисна функція печінки включає фагоцитарну та антитоксичну.

**Фагоцитарну функцію** виконують особливі зірчасті ендотеліальні клітини (клітини Купфера), що відносяться до системи мононуклеарних фагоцитів. Зниження фагоцитарної активності купферовських клітин зменшує їх здатність елімінувати з крові краплі жиру, еритроцити, ендотоксини кишкової мікрофлори, що може привести до розвитку токсемічного синдрому. Ослаблення фагоцитозу також знижує стійкість організму до інфекцій. Підвищується частота розвитку аутоалергічних процесів, обумовлених порушенням захоплення і руйнування макрофагами печінки антигенів й імунних комплексів.

**Антитоксична функція** полягає в інактивації кінцевих продуктів обміну речовин (сечовиноутворення) та екзогенних речовин, що надходять із кишків (фенол, крезол, індол, скатол, аміни), а також із навколишнього середовища.

Причини порушень антитоксичної функції печінки: зменшення кількості гепатоцитів (наприклад, при масивних некрозах печінки), зменшення активності ферментів, які беруть участь у реакціях детоксикації, дефіцит АТФ.

Порушення антитоксичної функції печінки проявляються ознаками інтоксикації, які ушкоджують, перш за все, ЦНС. Тому комплекс виникаючих змін отримав назву синдрому гепатоцеребральної недостатності.

**Синдром гепатоцеребральної недостатності** виникає в результаті порушення антитоксичної функції печінки та проявляється комплексом психічних і невротичних розладів аж до втрати свідомості й розвитку коматозного стану.

Залежно від ступеня порушень антитоксичної функції синдром проявляється:

- 1) емоційно-психічними розладами: емоційною нестійкістю (чергування ейфорії та депресії), безсонням вночі й сонливістю вдень, головним болем тощо;
- 2) порушенням свідомості – розвитком ступору (сонливість, сплутаність свідомості);
- 3) печінковою комою.

В основі розвитку синдрому лежить накопичення в крові т. зв. церебротоксичних речовин: аміаку (з ним пов'язана поява специфічного симптому печінкової коми – печінкового запаху), похідною молочної та піровиноградної кислот, низькомолекулярних ЖК – олійною, валеріановою, капроною.

**Печінкова кома** – це патологічний стан, що виникає в результаті важких порушень антитоксичної функції печінки і проявляється втратою свідомості, випаданням рефлексів на внутрішні та зовнішні подразники, розладами життєво важливих функцій організму.

Причиною розвитку є накопичення в крові церебротоксичних речовин. Залежно від джерел та механізмів надходження в кров зазначених речовин виділяють два патогенетичних варіанти печінкової коми:

- 1) ендогенна (печінково-клітинна, або розпадна) – поява церебротоксичних речовин в крові пов'язана з порушеннями антитоксичної функції печінки при ушкодженні і загибелі гепатоцитів;
- 2) екзогенна (портокавальна або шунтова), розвиток якої зумовлений тим, що церебротоксичні речовини потрапляють у системний кровоток з кишок через портальну вену і портокавальні анастомози, минаючи печінку, при цьому антитоксична функція печінки може не страждати.

### **III. Порушення екскреторної функції печінки**

Накопиченню отрут значною мірою запобігає екскреторна функція печінки, а її порушення призводить до їх накопичення в організмі. Жовч виділяє продукти метаболізму (білірубін), надлишок деяких речовин (холестерин), чужорідні речовини, що потрапили в печінку через кров: бактерії, органічні та неорганічні отрути, солі металів (мідь, залізо, марганець, ртуть, алюміній), лікарські речовини та ін.

**Порушення жовчоутворення** проявляється збільшенням або зменшенням секреції жовчі, зазвичай зі зміною її складу. Причинами цього можуть бути:

- 1) зміна нейрогуморальної регуляції (збільшення секреції при посиленні тонусу БН або підвищенні інкреції секретину та гастрину);
- 2) аліментарні фактори, деякі лікарські рослини та препарати (жири, ячний жовток, настій кукурудзяних рилець, сорбіт), білкове голодування;
- 3) екзо- та ендогенні фактори, що порушують енергетичний обмін в організмі й печінці (гіпоксія, перегрівання, гіпотермія, отруєння ціанідами);
- 4) ураження печінки та жовчовивідних шляхів (гепатит, гепатоз, холангіт, холецистит), яке призводить до порушення секреторної функції гепатоцитів унаслідок їх дистрофії й деструкції та зміни реабсорбції компонентів жовчі;
- 5) зниження активності кишкової мікрофлори, що зменшує печінково-кишковий кругообіг компонентів жовчі і їх концентрацію в жовчі (ураження тонкого кишечника);
- 6) порушення утворення й обміну білірубину та жовчних кислот.

Механізми порушення жовчоутворення можуть бути пов'язані з порушенням секреторної активності гепатоцитів, реабсорбції компонентів жовчі в жовчовивідних шляхах і кишечнику, фільтрації деяких речовин із крові в печінкові капіляри. Оскільки секреція жовчі й реабсорбція її компонентів є енергозалежними процесами, в основі їх порушення можуть лежати енергетичні зрушення в тканинах (порушення інтенсивності розпаду АТФ, активності ферментів окислення, зв'язаності тканинного дихання і окисного фосфорилування).

**Порушення жовчовиділення.** Затримка відділення жовчі може виникнути від функціональних моторних розладів у вигляді порушень скорочення м'язів жовчного міхура (ЖМ), його шийки або сфінктера Одді (**дискінезії**), від органічних уражень СО жовчовивідних шляхів внаслідок закупорювання проток продуктами запалення, каменем, гельмінтами або при їх здавлюванні (пухлина, рубець).

**Дискінезії**, що розвиваються на функціональній основі, мають 3 форми: гіпертонічну (гіперкінетичну), гіпотонічну (гіпокінетичну) і змішаний варіант. Порушення скоротливої функції ЖМ і жовчних проток призводять до больового синдрому, розладів жовчовиділення, а, отже, травлення.

Порушення екскреторної функції печінки може проявлятися такими синдромами: *жовтяниця, холемічний синдром, ахолічний синдром.*

**Жовтяниця** (лат. *icterus* – жовтий) – це синдром, обумовлений збільшенням рівня білірубіну в крові, проявляється жовтим забарвленням шкіри та СО.

**Види жовтяниці:** гемолітична (надпечінкова), паренхіматозна (печінкова), механічна (обтураційна, або підпечінкова).

Жовтяниця з'являється при білірубінемії понад 35 мкмоль/л. Найсильніше забарвлюється шкіра, СО, внутрішня стінка кровоносних судин (білірубінофільні тканини), менше – паренхіматозні органи, слабо – рогівка, хрящі, м'язи, очеревина. Тканина мозку й спинномозкова рідина майже не забарвлюються, оскільки гематоенцефалічний бар'єр непрохідний для жовчних пігментів.

**Гемолітична (надпечінкова) жовтяниця** виникає в результаті гемолізу еритроцитів і підвищеного утворення білірубіну в клітинах системи мононуклеарних фагоцитів.

**Причини** цієї жовтяниці – фактори, що призводять до гемолізу еритроцитів. Гемоглобін, який вивільняється при гемолізі, перетворюється у вільний білірубін, який утворюється в такій великій кількості, що гепатоцити не в змозі повністю вилучити його з крові й зв'язати з уридиндифосфоглюкуроною кислотою (відносна печінкова недостатність). Окрім того, гемолітичні отрути мають токсичну дію на гепатоцити, що також погіршує в них метаболізм і транспорт білірубіну. У крові зростає вміст вільного (непрямого) білірубіну, який переходить в тканини (жовтяниця) і не виводиться з сечею через зв'язок із альбуміном. У печінці й кишечнику утворюється більше, ніж зазвичай, глюкуронідів білірубіну, уробіліногену, стеркобіліногену (гіперхолія – збільшена екскреція жовчі в кишечник), що призводить до підвищеного виділення стеркобіліну з калом і сечею (темне забарвлення калу й сечі). При цій жовтяниці відсутній холемічний синдром (*див. нижче*).

При високій непрямій гіпербілірубінемії (260–550 мкмоль/л), коли не весь вільний білірубін з'єднується з альбуміном, розвивається ядерна жовтяниця з ураженням ядер ЦНС і неврологічною симптоматикою (енцефалопатія), що характерно для ГХН.

**Ознаки порушення пігментного обміну** при гемолітичній жовтяниці:

- 1) збільшення вмісту непрямого білірубіну в крові;
- 2) збільшення вмісту стеркобіліногену в калі (гіперхолічний кал);
- 3) збільшення вмісту стеркобіліногену в сечі;
- 4) поява в сечі уробіліногену (у зв'язку з тим, що печінка не в змозі окислити велику кількість цієї речовини, що надходить з кишок).

**Паренхіматозна (печінкова) жовтяниця.** В основі її розвитку лежать фактори, що спричиняють пошкодження гепатоцитів, а також ізольовані або комбіновані порушення захоплення, кон'югації та екскреції білірубіну клітинами печінки.

Виділяють такі різновиди паренхіматозної жовтяниці

1. **Печінково-клітинна жовтяниця.** Характеризується порушенням всіх трьох процесів, які є в гепатоцитах: захоплення, кон'югації та екскреції білірубину. Виникає при пошкодженні гепатоцитів (наприклад, вірусний гепатит), при дефіциті АТФ. При цьому внаслідок загибелі печінкових клітин утворюються сполучення між жовчними кровоносними капілярами. В результаті жовч потрапляє в кров (холемія), а разом з нею й прямий білірубін. У клітинах, які не загинули, але пошкоджені, порушується захоплення непрямого білірубину та екскреція жовчі. Вона починає виділятися не тільки в жовчні капіляри, але й в кров. При цьому зменшується надходження жовчі до кишечника (гіпохолія).

*Зміни показників пігментного обміну при печінково-клітинній жовтяниці:*

- 1) збільшення в крові непрямого білірубину (порушується його захоплення гепатоцитами);
- 2) збільшення в крові прямого білірубину (результат надходження жовчі в кров);
- 3) зменшення стеркобіліногену в калі (гіпохолічний кал);
- 4) поява в сечі білірубину;
- 5) зменшення або повна відсутність стеркобіліногену в сечі, крім того, в крові та сечі виявляються жовчні кислоти (холалемія та холалурія).

2. **Печінкові жовтяниці з ізольованими процесами порушення, які забезпечують виведення білірубину з організму.** Можуть бути обумовлені:

- 1) порушеннями захоплення непрямого білірубину (синдром Жильбера);
- 2) розладами кон'югації білірубину (синдром Криглера–Наджара);
- 3) порушеннями екскреції білірубину (синдром Дабіна Джонсона, синдром Ротора).

**Синдром Жильбера** (проста сімейна холемія, конституційна гіпербілірубінемія, ідіопатична некон'югована гіпербілірубінемія, негемолітична сімейна жовтяниця) – це пігментний гепатоз, що характеризується помірним інтермітуючим підвищенням вмісту вільного (непрямого) білірубину в крові внаслідок порушення внутрішньоклітинного транспорту білірубину в гепатоцитах до місця його з'єднання з глюкуроновою кислотою, зменшенням ступеня гіпербілірубінемії під дією фенобарбіталу та аутосомно-домінантним типом успадкування.

Основним симптомом хвороби є іктеричність склер, матово-жовтяничний відтінок шкіри, особливо обличчя. У деяких випадках спостерігається часткове забарвлення долонь, стоп, пахвових ділянок, носогубного трикутника. Жовтяничність склер і шкіри рідко буває постійною та зазвичай має переміжний характер. Виникненню або посиленню іктеричності можуть сприяти нервова перевтома або сильне фізичне напруження, поява простудних захворювань, оперативні втручання, повторне блювання, порушення харчування (голодування), вживання алкоголю чи ліків. Під час появи жовтяниці з'являється слабкість, диспептичні розлади (нудота, відсутність апетиту, відрижка, порушення випорожнення – запор або пронос, метеоризм), неприємні відчуття в ділянці печінки.

**Синдром Криглера–Наджара (Найяра)** (вроджена негемолітична некон'югована білірубінемія) – це аутосомно-домінантне захворювання є важкою формою порушення обміну білірубину через порушення процесу глюкуронування внаслідок вродженого дефіциту ферменту глюкуронілтрансферази. Внаслідок цього порушується з'єднання білірубину з глюкуроновою кислотою, в крові накопичується велика кількість некон'югованого (вільного) білірубину, який є токсичним для організму. У калі виявляють значну кількість стеркобіліну.

**Синдром Дабіна–Джонсона** відноситься до рідкісних аутосомно-рецесивних доброякісних пігментних гепатозів, при яких підвищується переважно прямий білірубін. При цьому стані порушується процес екскреції білірубінглюкуроніду. Причина відкладення пігменту невідома. У пацієнтів загальний стан не страждає, спостерігається збільшення печінки і жовтяниця, рідше – біль в животі, нудота, блювання. У понад половини хворих печінка збільшена, може бути ущільнена.

**Синдром Ротора (Rotor syndrome)** – спадковий пігментний гепатоз. Нагадує легку форму синдрому Дабіна–Джонсона, однак дефект екскреції білірубину менш виражений та не відбувається утворення темного пігменту в печінкових клітинах. Для синдрому Ротора характерна пряма гіпербілірубінемія без порушення активності печінкових ферментів. Проявляється інтермітуючою жовтяницею. Перебіг хвороби здебільшого безсимптомний.

#### **Механічна (підпечінкова, обтураційна, застійна) жовтяниця**

**Причини:** розвивається в результаті порушення відтоку жовчі по жовчовивідних шляхах, яке може бути обумовлене стисканням жовчовивідних шляхів ззовні (пухлина голівки ПЗ, дія рубця) або їх закупорюванням каменем, гельмінтами, густою жовчю зсередини).

**Патогенез:** механічна перешкода відтоку жовчі призводить до застою й підвищення тиску жовчі, розширення та розриву жовчних капілярів і надходження жовчі прямо в кров або через лімфатичні шляхи.

#### **Зміни показників обміну жовчних пігментів:**

- 1) збільшується вміст у крові прямого білірубину (гіпербілірубінемія);
- 2) в крові з'являються жовчні кислоти (ЖК) – холалемія;
- 3) збільшується вміст у крові холестерину; з'являються модифіковані ЛП (ліпопротеїд Х), що мають атерогенні властивості;
- 4) в сечі з'являється білірубін (білірубінурія), внаслідок чого вона набуває темного забарвлення («колір пива»), а також жовчні кислоти (холалурія); з сечі зникає стеркобіліноген;
- 5) в калі не міститься стеркобіліноген (безбарвний кал).

Перераховані зміни пігментного обміну обумовлюють розвиток двох важливих клінічних синдромів, характерних для механічної жовтяниці: **холемічного** та **ахолічного**.

**Жовчнокам'яна хвороба** характеризується утворенням каменів у ЖП і жовчних протоках. Вони можуть бути інфекційно-запального (холестериново-пігментно-сольові) і незапального походження (порушення обміну – холестеринові та пігментні, стаз жовчі – білірубіново-вапняні). Наслідки – больові напади з іррадіацією в праве плече й лопатку; розвиток механічної жовтяниці. Травматизація веде до поширення інфекції по жовчних ходах, переходу її на печінку, пошкодження гепатоцитів і печінкової жовтяниці.

**Холемічний синдром (синдром холестазу)** обумовлений надходженням компонентів жовчі (ЖК, прямого білірубину, холестерину) в кров у зв'язку з порушенням формування й відтоку жовчі.

**Причини:** виникає при механічній жовтяниці, деяких формах печінкової жовтяниці (печінково-клітинної, обумовленої порушеннями екскреції жовчі).

#### **Основні прояви синдрому обумовлені:**

1. Появою в крові ЖК. З цим пов'язані такі порушення:
  - 1) розлади діяльності ЦНС, що виникають як наслідок загальнотоксичної дії ЖК (загальна астения, дратівливість, що змінюються депресією; сонливість вдень і безсоння вночі, головний біль, стомлюваність);
  - 2) артеріальна гіпотензія, брадикардія; їх розвиток зумовлений підвищенням тону БН і безпосередньою дією ЖК на синусно-передсердний вузол і кровоносні судини;
  - 3) свербіж, що виникає в результаті подразнення нервових закінчень ЖК;
  - 4) множинні пошкодження й загибель клітин, обумовлені детергентною дією ЖК; зокрема, цим пояснюється гемоліз еритроцитів, запалення й некрози в різних органах і тканинах (печінковий некроз, перитоніт, гострий панкреатит та ін.);
  - 5) поява ЖК у сечі (холалурія).
2. Надходженням в кров білірубину. Ця обставина викликає появу жовтого забарвлення шкіри та СО, тобто власне жовтяниці.
3. Збільшенням вмісту в крові холестерину. Це, з невідомих поки причин, викликає появу аномального ліпопротеїду Х, що має атерогенну дію.

**Ахолічний синдром** – це синдром, обумовлений ненадходженням жовчі до кишечника в зв'язку з порушеннями її формування та відтоку.



### **Для цього синдрому характерні:**

1. Розлади травлення і всмоктування жирів. Обумовлені порушенням процесів емульгування жирів, зменшенням активності панкреатичної ліпази, яка активується жовчю; порушенням утворення міцел, що піддаються всмоктуванню в тонкій кишці.

Наслідком зазначених змін є:

1) наявність жиру в калі – стеаторея;

2) розлади всмоктування жиророзчинних вітамінів, у результаті чого розвиваються гіповітамінози А, Е, К;

3) зменшення надходження в організм ненасичених ЖК, необхідних для будови фосфоліпідів клітинних мембран.

2. Порушення рухової функції кишок – послаблення перистальтики та зменшення тонуусу кишок (закрепи).

3. Посилення гнильних процесів і реакцій бродіння в кишках в результаті зменшення бактерицидної дії жовчі. Це призводить до збільшення навантаження на антитоксичні системи печінки.

4. Зміни з боку калу – знебарвлення, стеаторея.

### **IV. Порушення гемодинамічної функції печінки**

Гемодинамічні функції печінки полягають у здійсненні системного кровообігу. До них відносяться колекторна функція (печінка збирає через систему портальної вени кров із великого басейну – від органів черевної порожнини), депонування крові, участь в підтримці тонуусу кровоносних судин за допомогою синтезу білків, які є попередниками БАР, зокрема ангіотензиногену, з якого утворюється ангіотензин II. Порушення гемодинамічних функцій печінки проявляються розвитком синдрому портальної гіпертензії.

**Синдром портальної гіпертензії (ПГ)** виникає при деяких вроджених і набутих захворюваннях внутрішніх органів, які призводять до порушення відтоку крові з портальної вени і її гілок.

**Етіологія і патогенез.** Залежно від рівня, на якому утворюється перешкода (блок) для відтоку крові по системі ворітної вени, розрізняють чотири форми ПГ: передпечінкову (допечінкову), внутрішньопечінкову, надпечінкову, змішану.

Передпечінкову (допечінкову) форму ПГ прийнято розділяти на первинну, пов'язану з автономною (найбільш часто вродженою або постнатальною) патологією судин портальної системи, і вторинну, викликану стисканням цих судин ззовні. Серед вроджених причин синдрому найбільш частими є аплазія, гіпоплазія, кавернозна трансформація та атрезія ворітної вени. Набутий тромбоз ворітної вени найчастіше виникає при запальних захворюваннях (апендицит, холецистит, холангіт, панкреатит та ін.), пухлини ПЗ.

Внутрішньопечінкова форма (до 80–90 % усіх випадків ПГ) найбільш часто обумовлена цирозом печінки, новоутвореннями печінки, шистосоматозом, ехінококозом і вродженим фіброзом печінки.

Надпечінкова форма зустрічається рідко, вона може бути обумовлена хворобою Кіарі або синдромом Бадда–Кіарі.

1. *Хвороба Кіарі* – ендofлебіт печінкових вен із наступним їх тромбозом.

2. *Синдром Бадда–Кіарі* – стискання (або оклюзія) нижньої порожнистої вени на рівні або вище впадіння в неї печінкових вен.

Змішана форма ПГ зазвичай розвивається при поєднанні внутрішньопечінкового та допечінкового блоків портального кровообігу (тромбоз ворітної вени на тлі цирозу печінки).

Особливий вид ПГ без наявності перешкоди для відтоку крові з ворітної вени виникає при збільшенні гепатопортальної циркуляції крові при існуванні артеріовенозного свища на будь-якому рівні ворітної вени або її приток.

**Патогенез ПГ** вельми складний та до кінця ще не вивчений, причому при різних формах синдрому він має свої особливості. При внутрішньопечінковій формі виражена зміна морфологічної будови печінки викликає значну перебудову її ангіоархітектоніки, що призводить до підвищення опору відтоку крові з ворітної вени. При цьому формуються

прямі портопечінкові анастомози, що забезпечують частковий перехід крові з ворітної вени до печінкової артерії в систему печінкових вен. Це призводить до ішемії печінкової паренхіми й порушення метаболізму в гепатоцитах, порушення дезінтоксикаційної функції печінки. Клінічно це може виявлятися енцефалопатією. За рахунок підвищення тиску в системі ворітної вени починають функціонувати природні портокавальні анастомози. Клінічно значущими є анастомози в ділянці проксимального відділу шлунка й дистального відділу стравоходу, де виникає варикозне розширення вен і звідки найчастіше спостерігається кровотеча при їх розриві. Значно рідше спостерігається розширення гемороїдальних і підшкірних вен у ділянці передньої черевної стінки. У зв'язку зі спазмом і значним опором кровотоку по системі печінкової артерії виникає перерозподіл його в системі черевного стовбура, що призводить до збільшення об'ємного кровотоку по селезінковій артерії.

### **Основні прояви синдрому ПГ**

1. *Включення колатерального кровообігу*, обумовлене розкриттям портокавальних анастомозів. Ознаки: варикозне розширення вен стравоходу і кардіальної частини шлунка; шлунково-кишкові кровотечі, обумовлені пошкодженням варикозно розширених вен; розширення підшкірних вен передньої грудної та черевної стінки («голова медузи»); скидання крові з ворітної вени у порожнисті вени в обхід печінки, який викликає явища інтоксикації, а у важких випадках – розвиток екзогенної (портокавальної, або шунтової) печінкової коми.

2. *Гепатолієнальний синдром*. Його складовими є спленомегалія і гіперспленізм. Спленомегалія – це збільшення розмірів селезінки, яке виникає в результаті застою крові. Гіперспленізм – це збільшення функціональної активності селезінки, що проявляється посиленням руйнування формених елементів крові. Характеризується анемією, лейкопенією і тромбоцитопенією. В основі цього явища лежить збільшення фагоцитарної активності макрофагів селезінки в умовах уповільнення циркуляції крові.

3. *Асцит*.

4. *Гепаторенальний синдром* виявляється порушеннями фільтраційної здатності ниркових клубочків при збереженні функцій канальцевого епітелію. Причиною цього, ймовірно, є зменшення ниркового кровотоку в зв'язку зі зменшенням ОЦК і зміною тонуусу кровоносних судин, що спостерігається при розладах гемодинамічних функцій печінки.

5. У результаті порушень білоксинтезуючої функції печінки розвивається *гіпопротеїнемія*, знижується онкотичний тиск крові (гіпоонкія), зменшується співвідношення альбумінів і глобулінів (альбумін-глобуліновий коефіцієнт).

6. Зміни клітинного складу крові включають *анемію, лейкопенію й тромбоцитопенію*. Розвиток анемії може бути пов'язаний з різними патогенетичними механізмами: порушенням еритропоезу, гемолізом еритроцитів, крововтратою (геморагічний синдром). Лейкопенія і тромбоцитопенія, так само як і анемія, можуть бути обумовлені дефіцитом деяких речовин, необхідних для кровотворення (ціанокобаламіну, фолієвої кислоти) і руйнуванням формених елементів крові макрофагами при гіперспленізмі.

7. Ураження печінки часто супроводжуються *геморагічним діатезом – коагулопатіями*. В основі їх розвитку лежать порушення синтезу в печінці протромбіну, факторів V, VII, IX, X, фібриногену; порушення всмоктування вітаміну K при гіпо- та ахолії. При тромбоцитопенії приєднуються розлади судинно-тромбоцитарного гемостазу.

### **Лабораторні індикатори пошкодження печінки**

#### **Біохімічні показники крові, що дозволяють оцінити функцію печінки:**

Аланінамінотрансфераза (АЛТ)	0,1–0,68 ммоль/л
Аспартатамінотрансфераза (АСТ)	0,1–0,45 ммоль/л
Білірубін: загальний	8,5–20,5 мкмоль/л
непрямий	1,7–17,11 мкмоль/л
прямий	0,86–5,1 мкмоль/л
Холестерин	2,97–8,79 ммоль/л
Лужна фосфатаза	до 6000 нмоль/с

### **Виділяють синдроми ураження печінки (В.А. Алмазов і співавт., 1999):**

1. *Цитоліз*: підвищення активності АЛТ і АСТ, глютаматдегідрогенази, ЛДГ, підвищення вмісту заліза і вітаміну В<sub>12</sub> в крові.
2. *Холестаз*: підвищення рівня прямого білірубіну і холестерину; підвищення активності ЛФ, гаммаглутамілтранспептидази (ГГТ), 5-нуклеотидази.
3. *Печінкова (продукційна) гіперазотемія*: підвищення сироваткового аміаку, загального амінного азоту, фенолів, індикану.
4. *Недостатність синтетичної функції печінки*: зниження рівня альбумінів, холестерину, прокоагулянтів протромбінового комплексу, падіння активності холінестерази.
5. Поліклональна гаммапатія: підвищення вмісту в сироватці крові загального білка, β- і γ-глобулінів, ІgА, G, M, позитивні осадові колоїдні проби.

Дата	Бал	Підпис викладача

## **ПАТОФІЗІОЛОГІЯ НИРОК. НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ**

**Актуальність теми.** Нирки є основним ефекторним органом систем, що забезпечують водно-електролітний та кислотно-основний гомеостаз організму. Нирки забезпечують фільтрацію, реабсорбцію, секрецію та інкрецію. Оскільки вони дуже чутливі до порушень кровообігу та дії токсичних речовин, різні за етіологією хвороби нирок викликають схожі патологічні процеси в них і однакові клінічні прояви (синдроми), часто призводять до порушення життєдіяльності організму. Звідси виникає необхідність вивчення основних закономірностей порушення ниркових процесів і пов'язаних з цими механізмів виникнення недостатності нирок.

**Загальна мета** – уміти охарактеризувати основні причини та механізми порушень сечоутворювальної та сечовидільної функцій нирок, патогенез змін діурезу та складу сечі.

### **Конкретна мета:**

1. Охарактеризувати основні причини та патогенетичні механізми порушення фільтрації, реабсорбції й секреції, їх прояви.
2. Пояснити за допомогою біохімічних методів дослідження патологічні складові частини сечі: білок, глюкозу, ацетон, білірубін, інтерпретувати їх діагностичне значення.

### **Базисні знання-навички**

Вміти:

1. Пояснити механізм утворення сечі.
2. Оцінити основні показники, які характеризують сечоутворювальну та сечовидільну функції нирок (каф. фізіології).

### **ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Основні функції нирок. Причини патології нирок.
2. Порушення клубочкової фільтрації, реабсорбції, секреції. Причини.
3. Розлади сечоутворення та сечовиділення. Прояви.
4. Зміни відносної щільності та складу сечі.
5. Екстраренальні прояви розладів функції нирок.
6. Види патології нирок за походженням. Типові форми патології нирок.
7. Гострий гломерулонефрит (ГГН): етіологія, патогенез, класифікація, прояви.
8. Хронічний гломерулонефрит (ХГН): етіологія, патогенез, класифікація, прояви.
9. Пієлонефрит: етіологія, фактори ризику, патогенез, прояви.
10. Нефротичний синдром (НС): визначення поняття, причини, патогенез, прояви.
11. Ниркова недостатність (НН): визначення поняття. Гостра ниркова недостатність (ГНН): причини, патогенез, прояви, критерії діагностики.
12. Хронічна ниркова недостатність (ХНН): етіологія, патогенез, прояви.
13. Хронічна хвороба нирок (ХХН): визначення поняття, сучасні критерії ХХН, класифікація, маркери пошкодження нирок (лабораторні та візуальні), оцінка функції нирок.

14. Уремія: визначення поняття: причини, основні фактори пошкодження тканин і органів при уремії та нирковій комі.

15. Нефролітіаз, уролітіаз: визначення понять, причини, умови та механізми розвитку, наслідки.

16. Принципи лікування розладів функцій нирок.

### **ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ**

Нирки належать до головних органів, що забезпечують процеси гомеостазу/гомео-кінезу в організмі.

#### ***Причини патології нирок***

Оцінку різноманітних форм патології нирок проводять за характером їх причин:

1) за природою, 2) за походженням 3) за рівнем переважної реалізації дії.

#### **Природа причинних факторів патології нирок**

1. Інфекційні фактори (наприклад, бактерії, віруси, рикетсії).

2. Неінфекційні фактори:

2.1. Хімічні (сполуки свинцю, сулеми, ртуті, миш'яку, антибіотики, діуретики).

2.2. Фізичні (радіація, низька температура, травма нирок).

2.3. Біологічні (протиниркові антитіла, макрофаги, імунні комплекси, алергени, простагландини (Пг), паратиреотропний гормон (ПТГ), надлишок або дефіцит КА та БАР).

#### **Походження причин патології нирок**

1. Первинні (спадкові та вродженні) причини: захворювання, викликані мутаціями генів, що забезпечують функції нирок та численні дефекти морфогенезу нирок. До захворювань цієї групи відносять ферментопатії, мембранопатії, полікістози, дисплазії, нирковий нецукровий діабет, псевдогіпоальдостеронізм, аміноацидурії та ін.

2. Вторинні причини. Набуті захворювання складають більшу частину патології.

#### **Рівень переважної реалізації дії причинного фактора патології нирок**

1. *Преренальні причини патології нирок*

1.1. Нервово-психічні розлади: тривалий стрес, психічні травми, стани, що поєднуються з сильним болем (зокрема, рефлексорна больова анурія).

1.2. Ендокринопатії (наприклад, надлишок або недолік АДГ, альдостерону, тиреоїдних гормонів, інсуліну, КА).

1.3. Розлади кровообігу у вигляді гіпотензивних і гіпертензивних станів.

2. *Ренальні причини патології нирок*

2.1. Пряме пошкодження паренхіми нирок, судин, компонентів міжклітинного матриксу нирок факторами інфекційного та неінфекційного характеру.

2.2. Порушення кровообігу нирок у вигляді ішемії, венозної гіперемії, стазу.

2.3. Мутації генів, що забезпечують функції нирок.

3. *Постренальні причини патології нирок.*

3.1. Порушення відтоку сечі по сечовивідних шляхах. Це супроводжується підвищенням внутрішньониркового тиску (при каменях та пухлинах сечовивідних шляхів, їх набряку, аденомі простати, перегини сечоводів та ін.).

Названі причини пошкодження нирок призводять до різних розладів функції нирок.

#### **Порушення функції нирок**

Порушення сечоутворення є результатом парціальних або, частіше, комбінованих розладів фільтрації, реабсорбції, секреції.

#### ***Порушення клубочкової фільтрації***

**Фільтрація** – утворення первинної сечі в ниркових тільцях.

Порушення клубочкової фільтрації супроводжуються зниженням або збільшенням обсягу фільтрату.

#### **1. Зниження об'єму клубочкового фільтрату**

##### ***Причини:***

1) зниження ефективного фільтраційного тиску при гіпотензивних станах (артеріальній гіпотензії, колапсі та ін.), ішемії нирки, гіповолемічних станах;

2) зменшення площі клубочкового фільтрату, яке спостерігається при некрозі нирки або її частини, при мієломній хворобі, ХГН та інших станах;

3) зниження проникності фільтраційного бар'єру внаслідок потовщення, реорганізації базальної мембрани або інших її змін; відбувається при ХГН, ЦД, амілоїдозі та інших хворобах.

## **2. Збільшення об'єму клубочкового фільтрату**

### **Причини:**

1) підвищення ефективного фільтраційного тиску при збільшенні тонуусу гладком'язових клітин артеріоли, що виносить кров (під впливом КА, Пг, ангіотензину, АДГ) або зменшенні тонуусу гладком'язових клітин артеріол, що приносять кров (під впливом кінінів, Пг та ін.), а також внаслідок гіпоонкії крові (наприклад, при ПН, голодуванні, тривалій протеїнурії);

2) підвищення проникності фільтраційного бар'єру (наприклад, внаслідок розпушування базальної мембрани) під впливом БАР – медіаторів запалення або алергії (гістаміну, кінінів, гідролітичних ферментів).

### **Порушення каналцевої реабсорбції**

**Реабсорбція** – транспорт іонів, рідини, білків, амінокислот, глюкози та інших речовин із просвіту ниркових каналців у просвіт капілярів вторинної сітки.

Зниження ефективності каналцевої реабсорбції відбувається при різноманітних ферментопатіях і дефектах систем трансепітеліального перенесення речовин (наприклад, амінокислот, альбумінів, глюкози тощо) а також мембранопатіях і базальних мембран ниркових каналців.

Важливо, що при переважному ушкодженні проксимальних відділів нефрону порушується реабсорбція органічних сполук (глюкози, амінокислот, білка, сечовини, лактату), а також бікарбонатів, фосфатів,  $Cl^-$ ,  $K^+$ , а при пошкодженні дистальних відділів ниркових каналців порушуються процеси реабсорбції  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ , води.

### **Порушення секреції**

**Секреція** – транспорт іонів, рідини та ряду інших речовин в просвіт каналців.

Порушення секреції розвиваються при генних дефектах та призводять до цистинурії, аміноацидурії, фосфатурії, печінкового діабету, бікарбонатурії, ниркового ацидозу.

### **Прояви розладів функцій нирок**

При порушенні функції нирок розвиваються **загальні нейрогенні синдроми**: АГ, тромбоземорагічний синдром, набряковий синдром, анемія.

### **Сечовий синдром. Показники сечового синдрому.**

#### **Показники зміни об'єму та складу крові.**

Розлади функцій нирок проявляються зміною параметрів крові та сечі й розвитком загальних нейрогенних синдромів.

### **Синдром порушення виділення та утворення сечі**

Причини: більшість захворювань нирок та сечовидільних шляхів. Суть синдрому в його назві.

#### **Ознаки:**

- 1) анурія – виділення за добу менше 300 мл сечі;
- 2) олігурія – виділення за добу менше 500 мл;
- 3) поліурія – виділення за добу більше 2 л;
- 4) ніктурія – переважання нічного діурезу над денним;
- 5) полакіурія – часте сечовипускання більше за 6 разів на добу;
- 6) дизурія – часте, утруднене, болісне сечовипускання (менше 200 мл);
- 7) странгурія – болісне сечовипускання невеликими порціями, краплями;
- 8) ішурія – затримка сечі в сечовому міхурі.

#### **Зміни діурезу (кількості сечі, що виділяється)**

Обсяг сечі, що утворюється за добу (добовий діурез), становить в нормі у дорослої людини в середньому 1500 мл.

**Поліурія** – виділення за добу більше 2000 мл сечі низької питомої ваги (1,002–1,012) та зниженого відсоткового змісту складових частин. Внаслідок ослаблення концентраційної здатності нирок у крові затримується сечовина та інші азотисті речовини або хлористий натрій, котрі можуть бути виведенні з організму тільки при посиленому сечовиділенні. Така поліурія називається компенсаторною (компенсується недостатня здатність нирок виділяти щільні речовини) і характеризується виділенням сечі низької питомої ваги (гіпостенурія).

Поліурія часто поєднується з полідипсією (підвищене споживання рідини, викликане патологічною спрагою), складаючи поліетіологічний синдром поліурії–полідипсії. В основі виникнення поліурії лежить різке зниження каналцевої реабсорбції води.

#### ***Причини поліурії позаниркового походження***

1. Зміна загального кровообігу (підвищення АТ, посилення ниркового кровотоку).
2. Пароксизмальна тахікардія, СН (період сходження набряків).
3. Порушення обміну речовин і накопичення в крові сполук, що сприяють посиленому сечовиділенню (поліурія осмотичного характеру – відносна щільність сечі до 1,030): глюкози (при ЦД), залишкового азоту (при порушеннях білкового обміну).
4. Нейроендокринні порушення – нецукровий діабет (порушення процесів реабсорбції води в ниркових каналцях внаслідок зниження продукції АДГ або зниження чутливості каналцевого епітелію к АДГ).
5. Надходження в організм великої кількості рідини, що веде до зниження колоїдно-осмотичного тиску плазми.
6. Подразнення деяких ділянок мозку (кора, гіпоталамус, довгастий мозок).
7. Вироблення умовного рефлексу на посилення сечовиділення.

#### ***Причина поліурії ниркового походження***

- 1) спостерігається при різних тубулопатіях як вроджених, так і набутих;
- 2) може виникати на початкових стадіях ХНН;
- 3) характерна для стадії одужання при ГНН;
- 4) може спостерігатися при урологічних захворюваннях, ускладнених нирковою недостатністю: полікістозі нирок, пієлонефриті, гідронефрозі, гіперплазії простати та ін.

**Олігурія** – виділення протягом доби менше 500 мл сечі (від 300 до 500 мл/добу). Зазвичай є наслідком зменшення фільтрації і/або збільшення реабсорбції.

#### ***Причини позаниркової олігурії***

1. Загальні розлади кровообігу (зменшення ХОК → падіння АТ → застійні явища та уповільнення кровообігу в самих нирках).
2. Зневоднення організму (посилене потовиділення, почастішання дихання, діарея, блювання).
3. Затримка води в організмі (на висоті лихоманки, при набряках).
4. Ураження ЦНС (в межах гіпоталамусу і довгастого мозку), психічні травми.
5. Рефлекторні дії з шкіри і різних відділів ШКТ (болюче подразнення).

#### ***Причини ниркової олігурії***

1. Запальні та дистрофічні ураження нирок, що призводить до уповільнення виведення сечі або посиленню її реабсорбції.
2. Закупорювання просвіту каналців циліндрами або продуктами запальної інфільтрації.
3. Стиснення каналців унаслідок набрякання інтерстиціальної тканини.
4. Тромбоз або судинний спазм.

**Анурія** – припинення надходження сечі в сечовий міхур (діурез менше 500 мл/добу). Як правило, це результат значного зниження фільтрації, що може поєднуватися зі збільшенням реабсорбції.

#### ***Позаниркова анурія та її причини***

1. Преренальна – виникає при початково інтактних нирках внаслідок їх гіпоперфузії (зниження ниркового кровотоку) і/або розладів водно-електролітного балансу : шок різної етіології, артеріальна гіпотензія, тромбоз або стиснення ниркових артерій та вен.

2. Постренальна – результат порушення відтоку сечі по сечових шляхах при їх обструкції згустками крові, камінням, при стисненні пухлиною та ін.

3. Рефлекторна – травма, забій, операції на сечових шляхах.

### **Причини ренальної анурії**

Ренальна анурія – наслідок ураження власне нирок при різних хворобах і патологічних станах:

1. Отруєння речовинами нефротоксичної дії, такими як етиленгліколь, хлоровані вуглеводи, солі важких металів.

2. Обтурація ниркових каналців кристалами сульфаниламідів або сечової кислоти.

3. Гострий каналцевий некроз при ішемії нирки.

4. Гострий та хронічний нефрит.

5. Нефролітіаз та ін.

### **Зміни ритму сечовипускання**

**Полакіурія** – часте сечовипускання. Причини: поліурія і/або подразнення сечовивідних шляхів (при запаленні, проходженні дрібних конкрементів – «піску» та ін.)

**Ніктурія** – виникнення ніктурії часто пов'язане з наявністю виражених чи прихованих набряків (зокрема, при нирковій або СН). Вдень при вертикальному положенні тіла створюється підвищений гідростатичний тиск у судинах нижніх кінцівок і частина рідини переходить в тканини, створюючи набряки. Обсяг циркулюючої плазми при цьому зменшується, і діурез компенсаторно знижується; вночі відбуваються зворотні зрушення. Ніктурія центрального походження спостерігається при неврозах, дієнцефальних розладах.

**Опсоурія** – порушення діурезу, що виявляється в пізньому виділенні великої кількості сечі (через 24 год і більше) після попереднього частого прийому рідини.

Характерно для СН, буває при гормональних порушеннях (гіпофункції ЩЗ, захворюваннях гіпофізу, надниркових залоз), нирковій або печінковій недостатності та ін.

### **Зміни відносної щільності та складу сечі**

**Гіперстенурія** – збільшення щільності сечі вище норми (більше 1,029–1,030). Як правило, є наслідком збільшення реабсорбції.

**Гіпостенурія** – зниження щільності сечі нижче норми (менше 1,009). Спостерігається при порушенні концентраційної функції нирок (пошкодження каналців при відносно достатній функції клубочків – рання стадія хронічного нефриту). Гіпостенурія в поєднанні з олігурією свідчить про ураження клубочків (пізня стадія хронічного нефриту).

**Ізостенурія** – порушення, при якому відносна щільність сечі мало змінюється протягом доби. Її питома вага залишається при будь-яких умовах водного навантаження або сухоїдінні на одному й тому ж низькому рівні (1,010) – монотонний діурез. Такий симптом свідчить про зменшення ефективності каналцевої реабсорбції та зниженні концентраційної здатності нирок. Відображає неспроможність ниркових каналців пристосовуватись до змін обміну речовин та складу крові (переважно по відношенню до білків та солей) при важких ураженнях нирок.

### **Зміни складу сечі**

#### **Значні зміни вмісту нормальних компонентів сечі (що виходять за межі норми)**

Можуть спостерігатися коливання (за межі норми) вмісту нормальних її компонентів: глюкози, іонів, води, азотистих сполук.

Порушення виділення солей є наслідком розладів мінерального обміну або первинних змін функції нирок:

1) зниження вмісту в сечі хлоридів, підвищення виділення фосфатів (при лихоманці);

2) зниження вмісту фосфатів і сульфатів (при уремії);

3) виділення фосфатів і кальцію (при нефрозах);

4) поява уратів, оксалатів (солі щавлевої кислоти), фосфатів при нирковокам'яній хворобі.

**Поява в сечі відсутніх у нормі компонентів:** еритроцитів (гематурія), лейкоцитів (піурія), білка (протеїнурія), амінокислот (аміноацидурія), осаду солей, циліндрів (каналцевих зліпків, що складаються з білка, клітин крові, епітелію каналців, клітинного детриту).

**Протеїнурія (альбумінурія)** – виділення з сечею білків плазми більше за нормальну кількість (30–100 мг/добу). Причина: підвищення проникності клубочкової мембрани.

**1. Функціональна протеїнурія** (при функціональних порушеннях ниркової гемодинаміки):

1.1 Фізіологічна протеїнурія (сильне м'язове напруження – маршова протеїнурія, переохолодження, останні місяці вагітності).

1.2 Протеїнурія при порушеннях функції нервової системи (епілепсія, психози та ін.).

1.3 Ортостатична або юнацька протеїнурія (у дітей та підлітків).

1.4 Дегідратаційна протеїнурія (втрата рідини у немовлят і дітей).

1.5 Аліментарна протеїнурія (їжа з високим вмістом білка, особливо у дітей).

1.6 Протеїнурія при введенні адреналіну та норадреналіну.

При функціональній протеїнурії втрата білка незначна (до 1 г/л); вона зникає після усунення відповідної причини.

**2. Органічна протеїнурія** (при ураженні нирок – гострому й хронічному ГН, нефротичному синдромі). Відрізняється стійким характером й вираженою інтенсивністю, наявністю в сечі білків із високою молекулярною масою.

**3. Позаниркова (несправжня) протеїнурія** – це протеїнурія, не пов'язана з ураженням нирок, а обумовлена запаленням сечових шляхів. Рівень білка в сечі не більше 1 г/л.

**Гематурія** — вихід еритроцитів у сечу. При макрогематурії колір сечі змінений.

**1. Ниркова гематурія** виникає внаслідок ураження стінки капілярних судин. Характерна наявність переважно змінених еритроцитів (вилужених) у вигляді «тіней».

*Причини:* дифузний, особливо гострий, і вогнищевий гломерулонефрит, емболія та інфаркт нирок, застій крові.

**2. Позаниркова гематурія** виникає при запальних процесах, виразкових процесах, травмах сечовивідних шляхів. Її особливість – наявність незмінених еритроцитів і «білково-еритроцитарна дисоціація» (відсутність значної кількості білка в сечі).

**Гемоглобінурія** – вихід у сечу гемоглобіну при гемолізі еритроцитів. Спостерігається при гемолітичних анеміях, переливанні несумісної крові, дії отрут, тяжких інфекціях, опіках, еклампсії.

**Піурія** – виділення каламутної сечі з домішкою гною і лейкоцитів (в нормі – не більше 1–3 лейкоцитів у полі зору). Характерна для гнійного запального процесу в мисках (пієлонефрит) і сечовивідних шляхах.

**Циліндрурія** – виділення з сечею особливих утворень білкової природи – циліндрів.

**Гіалінові циліндри** мають гомогенну склоподібну структуру та форму зліпка ниркових каналців. Спостерігаються при захворюваннях нирок, застої, лихоманці, іноді при фізіологічній протеїнурії. Вони бувають покриті найдрібнішим пилом, що складається з уратів, білкових зерен і продуктів клітинного розпаду.

**Епітеліальні циліндри** – зернисті циліндри, вкриті дегенерованими клітинами епітелію. Зустрічаються при ураженнях паренхіми нирок.

**Зернисті циліндри** виникають у результаті зернистого переродження епітелію ниркових каналців, коли в протоплазмі клітин з'являються білкові зернятка, які, накопичуючись у частині епітелію, зверненого в просвіт каналця, заповнюють весь просвіт і виділяються у вигляді циліндрів. Зернисті циліндри походять з епітеліальних клітин, які зазнали дегенеративних змін. Вони мають більш грубий зернистий вигляд (зернистість збільшується від домішків лейкоцитів, навантажених жиром), покриті зернами, які є продуктами клітинного розпаду, а також жировими краплями. Можуть мати гіаліновий стрижень.

**Гемоглобінові циліндри** (при гемоглобінурії).

**Воскоподібні циліндри** мають більший діаметр, ніж описані вище. Їх блискуча поверхня, більш окреслені контури та поперечні тріщини вказують на давність формування з ущільнених гіалінових циліндрів. Зустрічаються, зазвичай, при хронічному нефриті.



Більшість циліндрів, зокрема гіалінові, є продуктом згортання в каналцях білка (глобуліну) і клітинного детриту.

**Циліндроїди** – прозорі утворення, довші за циліндри, нерідко мають розгалужену форму. З'являються при згасаючих гострих запальних процесах, коли процес згортання речовини не доходить до утворення циліндрів.

#### **Прояви розладів ексреторної функції нирок**

1. **Гіперволемія** (ниркового генезу). Причини: зниження клубочкової фільтрації і/або збільшення каналцевої реабсорбції.

2. **Гіповолемія** (ниркового походження). Причини: як правило, це результат збільшення фільтрації і/або зменшення реабсорбції.

3. **Азотемія** (підвищення рівня небілкового азоту в крові). Причина: порушення ексреторної функції нирок (при ГН, піелонефриті, амілоїдозі). Більше половини складає азот сечовини, близько 25 % – амінокислоти, решта – азот сечової кислоти (4 %), креатин (5 %), креатинін (2,5 %) та інші небілкові сполуки.

4. **Гіпопротеїнемія** (зниження рівня білка в крові). Причина: підвищене виділення альбумінів із сечею, порушення каналцевої реабсорбції альбумінів.

5. **Диспротеїнемія** – порушення нормального співвідношення окремих фракцій білка в крові – глобулінів, альбумінів (у нормі співвідношення альбумінів і глобулінів (А/Г) більше за 1,0). Причина: підвищене виділення альбуміну з сечею.

6. **Гіперліпопротеїнемія**. Одна з найбільш частих причин – нефротичний синдром.

7. **Ацидоз**. Причини: зниження ефективності ацидогенезу, амоніогенезу, іонообмінного механізму  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , а також ексекреція нирками сполук із «кислими» властивостями.

#### **Види патології нирок**

На сьогодні немає **класифікацій захворювання нирок**, заснованих на єдиному підході. Спеціалісти розробили різноманітні класифікації, які враховують морфологічні, етіологічні, патогенетичні, клінічні та інші критерії розподілу нефропатій.

#### **Види патології нирок за походженням**

##### **Первинні (спадкові, вроджені, генетично обумовлені) форми нефропатій**

1. Аномалії розвитку нирок (числа, форми, макро- та мікроструктури).
2. Тубулопатії (з переважним ураженням каналців нирок: нирковий нецукровий діабет, нецукровий діабет, нирковий псевдогіпоальдостеронізм та ін.).
3. Ензимопатії епітелію каналців (наприклад, цистинурія, аміноацидурія).
4. Нефропатії (генералізовані ураження нирок: сімейна нефропатія з глухотою чи без глухоти, сімейна ниркова дистрофія та ін.).

##### **Вторинні (набуті, симптоматичні) форми нефропатій**

1. Нефропатії інфекційного походження: мікробного, грибкового, протозойного (нефрити, піелонефрити, ехінокози, нефротичний синдром, ниркова недостатність).
2. Нефропатії імуноалергічного генезу (нефрити, імуноалергічні нефропатії та ін.).
3. Нефропатії, обумовленні прямим пошкодженням нирок факторами фізичної, хімічної, біологічної природи (травми; токсогенні, лікарські нефропатії).
4. Супутні (сателітні) нефропатії: при амілоїдозі, ендокринопатіях (при ЦД), нефролітазі, міграції нирки, серцево-судинних захворюваннях (при атеросклерозі, ГХ), імуноагресивних хворобах (СЧВ).
5. Нефропатії пухлинного генезу.

**Загальні синдроми, що розвиваються при ураженні нирок:** артеріальна гіпертензія, тромбогеморагічний синдром, набряковий синдром, анемічний синдром.

#### **Нефрити**

**Нефрити** – група захворювань, що характеризуються дифузним ураженням ниркової тканини запального і/або імунопатологічного генезу, із залученням до патологічного процесу всіх відділів нефронів, інтерстиціальної тканини та судин.

Однією з найбільш поширеніших форм патологічного процесу цієї категорії є гломерулонефрит (ГН). Класифікація ГН наведена у *табл. 28*.

## Класифікація гломерулонефриту

Форма	Активність	Стан функції нирок
<b>Гострий ГН</b>		
1. З нефротичним синдромом. 2. З нефритичним синдромом. 3. З ізольованим сечовим синдромом. 4. З нефротичним синдромом, гематурією та гіпертензією	<i>Періоди:</i> 1. Початкових проявів. 2. Зворотного розвитку. 3. Перехід у хронічний ГН	1. Без порушень функції нирок. 2. З порушеннями функції нирок. 3. ГНН
<b>Хронічний ГН</b>		
1. Нефротична форма. 2. Гематурична форма. 3. Змішана форма	<i>Періоди:</i> 1. Загострення. 2. Часткової ремісії. 3. Повної клініко-лабораторної ремісії	1. Без порушень функції нирок. 2. З порушенням функції нирок. 3. ХНН
<b>Підгострий (злякисний) ГН</b>		1. З порушенням функції нирок. 2. ХНН

**Гострий гломерулонефрит**

**Гострий гломерулонефрит (ГГН)** – захворювання, як правило, інфекційно-алергічного або імуноаутоагресивного генезу.

**Найбільш часті причини ГГН**

1. *Інфекційні агенти:* стрептококи (частіше гемолітичний стрептокок групи А), пневмококи, менінгококи, сальмонели, бліда трепонема, віруси (що викликають гепатит, інфекційний мононуклеоз, віспу та ін.), малярійні плазмодії, токсоплазми.

2. *Неінфекційні фактори:* аутоагресивні і/або перехресні Ат, ЦІК, чужорідні білки (наприклад, вакцини, сироватки або цільної крові, білки пухлинних клітин або пошкоджених тканин).

**Патогенез ГГН**

1. Одна з найбільш частих форм ГН – гострий дифузний гломерулонефрит (*рис. 31*). Причиною його є гемолітичний стрептокок групи А (штам 12).

2. Утворення антитіл (Ат) до антигенів (Аг) стрептокока.

3. Вплив антистрептококових Ат на стрептококи (їх деструкція) і на структури ниркових тілець (особливо на їх мембрани, що мають антигени, подібні до Аг гемолітичного стрептокока).

4. Денатурація білків, що розцінюються імунною системою як чужорідні для організму.

5. Пряме пошкодження структур нефрона токсинами стрептокока, що призводить до додаткового утворення аутоантигенів.

6. Вироблення у відповідь на появу в крові аутоантигенів нефроцитотоксичних аутоантитіл і лімфоцитів. Це потенціє ушкодження нирок у зв'язку з розвитком реакцій імунної аутоагресії. Про це свідчать інфільтрація нирок лейкоцитами (зокрема лімфоцитами) і макрофагами, наявність IgG, факторів комплементу С3, С1q, С4 (що виявляються імунофлюоресцентним методом) у петлях капілярів і в мезангії ниркових тілець.

7. Періодична активація імуноагресивного процесу під впливом неспецифічних пошкоджуючих чинників (охолодження організму, інтоксикації, інфекції, потрапляння в кров білоквмісних препаратів, опромінення).

8. Утворені при цьому імунні комплекси фіксуються на базальній мембрані клубочків і судин мікроциркуляторного русла, потенціують і розширюють масштаб пошкодження ниркової тканини, в результаті він стає дифузним (звідси і назва – «дифузний гломерулонефрит»).



Рис. 31. Патогенез ГГН

### Хронічний дифузний гломерулонефрит (ХГГ)

#### Причини ХГГ

1. Інфекційні агенти (бактерії, віруси, плазмодії та ін.).
2. Неінфекційні фактори.
  - 2.1. Ендогенні. Наприклад, Аг пухлин (раку легені, шлунка, нирки), Аг, які утворюються в наслідок масивного ушкодження тканин (при опіковій хворобі, синдромі тривалого здавлення тканин та ін.).
  - 2.2. Екзогенні (наприклад, ЛЗ що містять літій або золото, деякі антибіотики, ненаркотичні анальгетики, вакцини, сироватки, алкоголь, органічні розчинники).

#### Патогенез ХГГ

1. Ініціюючий фактор – вироблення Ат до причинного агента і/або до аутоантигенам, що з'являються при пошкодженні ниркової тканини.
2. Утворення імунних комплексів «Аг+Ат+фактори комплементу», а також цитотоксичних Т-лімфоцитів.
3. Взаємодія імунних комплексів і Т-лімфоцитів на компоненти базальних мембран і клітин ниркових тілець, а також капілярів.
4. Індукція запалення та алергії.
5. Потенціювання імуноалергічних реакцій і запалення. Це призводить до наростання ступеня і масштабу пошкодження ниркової тканини, що робить процес хронічним, дифузним і потенційно необоротним.

#### Основні прояви ГН

1. Синдром загальної інтоксикації.
2. набряки.
3. Артеріальна гіпертензія.
4. Урологічний больовий синдром.
5. Сечовий синдром:
  - протеїнурія;
  - гематурія;
  - циліндрурія.
6. Зміни в крові: гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія, гіперліпідемія, гіперкоагуляція, порушення КОС, дизелектролітні порушення та ін.).

## Пієлонефрит

Пієлонефрити – група синдромів (хвороб), що викликаються бактеріями і характеризуються розвитком запального процесу в нирках та інтерстиції нирки.

### Етіологія пієлонефриту

**Причина:** віруси і мікроби (в більшості випадків – кишкова паличка, клебсієли, ентерококи, протей).

1. *Екзогенні* джерела: мікроби потрапляють в нирку через уретру (при наявності колоній бактерій в піхві при вагініті; після інструментальних втручань або цистоскопії).

2. *Ендогенні* джерела: мікроби проникають у нирки з вогнищ інфекції в організмі (наприклад, в мигдаликах, каріозних зубах, кістках при остеомієліті).

### Фактори, що сприяють виникненню пієлонефриту

1. Закриття (обтурація) і/або здавлення (компресія) сечовивідних шляхів і самих нирок (наприклад, каменем, тромбом, що формується внаслідок пошкодження стінок сечовивідних шляхів, пухлинами органів черевної порожнини).

2. Повільний відтік сечі від нирок по сечовивідним шляхам (при аномаліях будови сечовивідних шляхів, при гіпотонії м'язової стінки сечовивідних шляхів, звуженні сечоводів пухлиною або рубцем, при вагітності).

3. Два перші чинники обумовлюють також здавлювання нирок, зниження кровотоку в них, їх ішемію і як наслідок – зменшення припливу Ig і зниження міграції лейкоцитів у тканину.

4. Міхурово-сечоводний рефлюкс (МСР), який сприяє інфікуванню СО мисок та чашок, а також інтерстиціальної тканини нирки в результаті висхідного розповсюдження мікробів із сечового міхура).

5. Імунодефіцитні стани (ІДС).

### Шляхи проникнення інфекції в нирки

1. Гематогенний та лімфогенний. Ці шляхи позначають як «низхідні». Мікроби потрапляють у мікросудини нирки, клубочки, каналці та далі «сходять» у чашки та миски.

2. Урогенний. Мікроби «підіймаються» до нирки за сечовивідними шляхами.

### Механізм розвитку пієлонефриту

1. Мікроорганізми, що потрапили до нирки, викликають запалення СО чашок, мисок і/або інтерстиційної тканини.

2. Генералізація інфекції супроводжується проникненням мікробів у каналці та клубочки – розвивається ГН.

3. У результаті інфікування нерідко формуються ділянки некрозу СО і абсцеси нирок. Епітелій каналців може піддатися деструкції. Відторгнення загиблих клітин епітелію викликає обтурацію просвіту каналців клітинним детритом.

4. Вказані зміни супроводжуються порушенням процесів фільтрації, реабсорбції та секреції.

5. Гострий перебіг процесу загрожує розвитком ГНН, хронічний – ХНН, нефро-склерозу, АГ.

### Симптоматика

Хронічний пієлонефрит має тенденцію до хвилеподібного перебігу: періоди загострень чергуються з періодами ремісії. Клінічна картина захворювання при цьому залежить від активності і поширеності запального процесу в нирці. В *фазі активного запалення* в нирці клініка аналогічна проявам гострого пієлонефриту. В *фазі ремісії* прояви захворювання неспецифічні. Хворі можуть скаржитись на головний біль, слабкість, втрату апетиту, нудоту, стомлюваність, періодичне підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, іноді – на дизурію, тупий біль в ділянці нирок, озноб при нормальній температурі тіла. У *фазі, яка далеко зайшла*, при формуванні вторинно зморщеної нирки зазвичай виникає АГ. При розвитку ХНН хворі відзначають спрагу, часте сечовипускання й інші прояви цього стану. Потрібно відзначити, що хронічний пієлонефрит може привести до ХНН через 10–15 років від початку захворювання.

## Основні синдроми пієлонефриту

1. Синдром загальної інтоксикації.
2. Урологічний больовий (спонтанний біль у попереку, надлобковій ділянці, по ходу сечоводів та ін.).
3. Дизуричний (часті і болісні сечовипускання, ніктурія, нетримання сечі).
4. Сечовий (зміна кольору сечі, прозорості, поява осаду, пластівців та ін.):
  - 4.1. Лейкоцитурія (від 15–20 до 50–100 і більше в полі зору).
  - 4.2. Активні лейкоцити (клітини Штернгеймера–Мальбіна).
  - 4.3. Зрідка поодинокі гіалінові і зернисті циліндри.
  - 4.4. Незначна протеїнурія (зазвичай не перевищує 1,0 г/добу).
  - 4.5. Мікрогематурія (при хронічному пієлонефриті в 30 % випадків).
  - 4.6. Бактеріурія (не менше 50 тис. мікробних тіл на 1 мл сечі).
  - 4.7. Бактеріальна флора в сечі (бак. посів сечі).

## Нефротичний синдром

**Нефротичний синдром (НС)** – стан, який розвивається при ураженнях нирок різного генезу, що призводять до дефектів клубочкових капілярів.

Для НС характерний **комплекс симптомів**: виражені набряки, значна (більше 3 г/добу) протеїнурія (в основному альбумінурія), гіпопротеїнемія (гіпоальбумінемія), гіперліпопротеїнемія, ліпідурія (рис. 2).

### Причини НС

Як правило, НС – фінальний етап хвороби і патологічних процесів, що призводять до порушень клубочкової фільтрації і канальцевої реабсорбції для альбумінів, ліпопротеїдів, іонів, інших органічних і неорганічних речовин.

Причини розвитку НС:

1. *Патологія нирок (первинний НС)*: гострий і хронічний гломерулонефрит (виявляється у 2/3 пацієнтів із НС), гломерулосклероз, ліпоїдний нефроз, мембранозна гломерулопатія.
2. *Позаниркова патологія (вторинний НС)*:
  - 1) хронічні інфекції нирок (остеомієліт, туберкульоз, сифіліс, малярія, гепатити);
  - 2) ураження системи крові (лімфоми, лейкоз, лімфогранулематоз);
  - 3) злоякісні новоутворення (бронхів, легенів, шлунка, товстого кишечника та ін.);
  - 4) ЦД;
  - 5) хвороби імунної аутоагресії (СЧВ, ревматоїдний артрит, склеродермія та ін.);
  - 6) лікарська (застосування пеніцилінів, рентгеноконтрастних речовин, антитоксинів).

### Патогенез НС

*На початковому етапі НС діють механізми, що викликають:*

- 1) пошкодження мембран та клітин клубочків (під впливом причинного фактора);
- 2) імуноалергічні реакції (у крові виявляється підвищений вміст Ig, компонентів системи комплемента, імунних комплексів; останні виявляються і в тканині нирок);
- 3) запальний процес (у тканині нирки порушується мікроциркуляція, підвищується проникність мікросудин, відбувається інфільтрація тканини лейкоцитами, відбувається розвиток проліферативних процесів).

*Важливі патогенетичні ланки НС:*

1. Підвищення проникності фільтраційного бар'єру.
2. Підвищення канальцевої реабсорбції білків із наступним її погіршенням і активація синтезу ліпопротеїдів гепатоцитами. Надлишкова фільтрація білків у клубочках поєднується з пошкодженням епітелію їх канальців, розвитком дистрофічних змін у них та порушенням процесів секреції та реабсорбції.

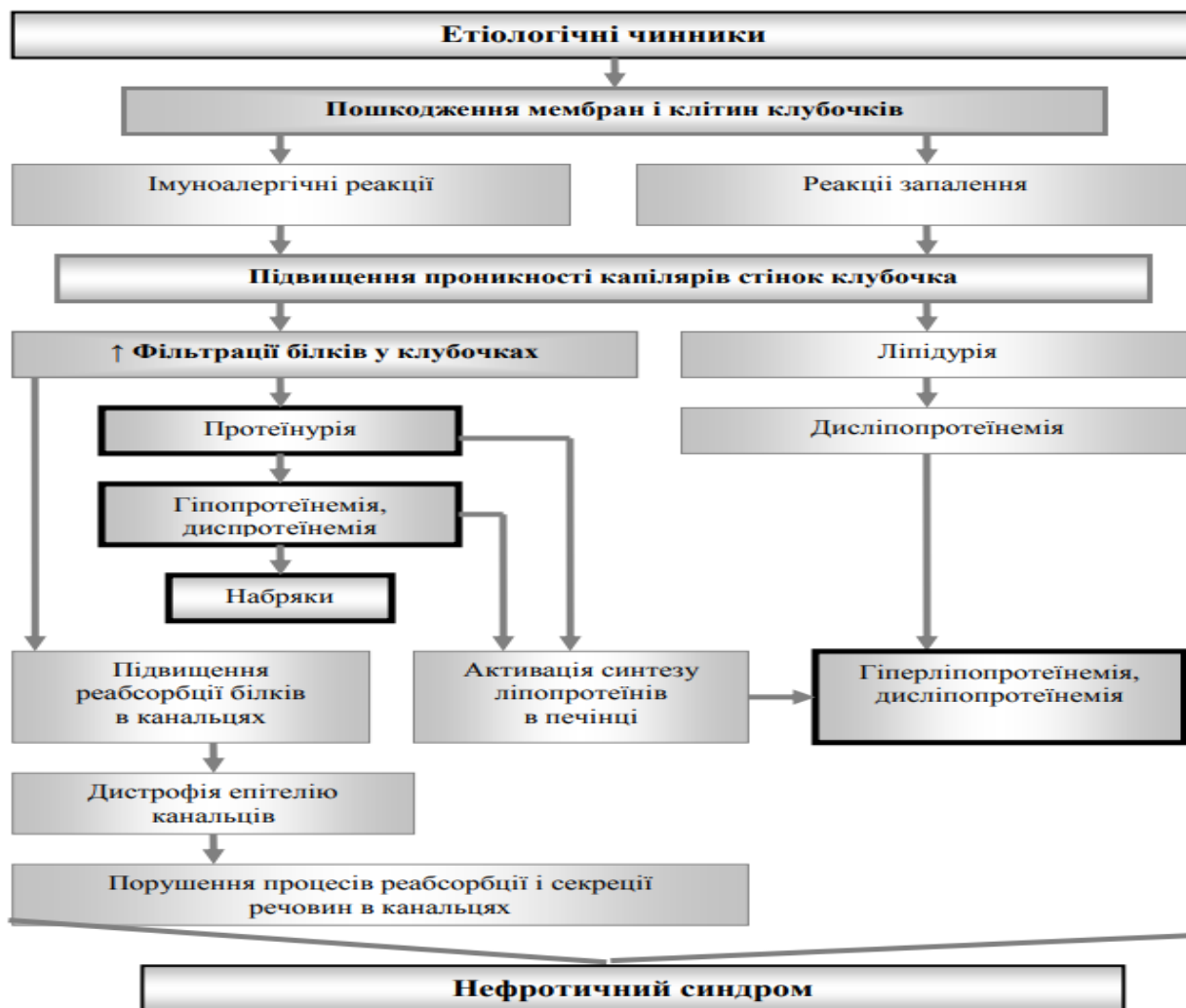
Зазначені зміни фільтрації і реабсорбції призводять до протеїнурії.

**Білки, що втрачаються організмом при НС**: альбуміни, імуноглобуліни, переносники гормонів, фактори комплемента, трансферин, переносники мікроелементів, фактори гемостазу.

**Наслідки протеїнурії:** набряки, імунодефіцитні стани, геморагічний синдром, анемія, ендокринопатії, ферментопатії, дистрофії.

**Прояви НС**

1. Генералізовані набряки.
2. Масивна протеїнурія (>3,5 г/добу і >50 мг×кг/добу). До 80–90 % білків, що виділяються з сечею, є альбумінами.
3. Гіпопротеїнемія (у нормі 60–80 г/л, знижується до 60 г/л, зрідка навіть до 30–40 г/л), гіпоальбумінурія (менше 20 г/л).
4. Диспротеїнемія (порушення правильних пропорцій білків сироватки крові).
5. Гіперліпідемія і гіперхолестеринемія. В крові збільшується вміст холестерину (більше за 6,5 ммоль/л) і тригліцеридів. Сироватка крові набуває молочно-білого, «хільозного» кольору.



**Рис. 32.** Патогенез нефротичного синдрому

**НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ**

**Ниркова недостатність (НН)** – синдром, що розвивається в результаті значного зниження або припинення видільної функції, а також порушення інших процесів у нирках.

Для НН характерне прогресуюче збільшення вмісту в крові продуктів азотистого обміну (азотемія) і наростаючі розлади життєдіяльності організму. Розрізняють гостру і хронічну ниркову недостатність.

**Гостра ниркова недостатність**

Гостра ниркова недостатність (ГПН) характеризується прискореним падінням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), клінічно маніфестує як різке і стабільне підвищення рівня сечовини і креатиніну. Загрозливими для життя наслідками є водне перевантаження,

гіперкаліємія та метаболічний ацидоз. ГНН виникає «раптово» і швидко прогресує. Цей стан потенційно можна зупинити, однак нерідко ГНН стає причиною смерті пацієнтів.

### Причини ГНН

Розрізняють преренальну, ренальну і постренальну причини ГНН.

**Преренальні причини ГНН** (40–79 % випадків) обумовлюють значне зниження кровотоку в нирках. Найчастіші преренальні причини ГНН: масивна крововтрата, колапс, шок, гостра СН, тромбоз ниркових артерій. Функції самих нирок при дії зазначених причин на початкових етапах ГНН збережені, однак вони не можуть реалізуватися, головним чином, у зв'язку зі значним зменшенням кровотоку в нирках. В умовах їх гіпоперфузії знижується ефективний фільтраційний тиск в клубочках і в крові накопичуються токсичні продукти, що в нормі видаляються з організму за участю нирок.

**Ренальні причини ГНН** (10–50 % випадків) надають пряму шкідливу дію на тканину нирок. До них відносяться наступні.

1. Некронефроз. Спостерігається приблизно у 2/3 пацієнтів з ГНН. Часто розвивається після хірургічних операцій на нирках.

2. Гостра значна локальна або тотальна ішемія нирок.

3. Нефротоксичні агенти (наприклад, чотирихлористий вуглець, деякі антибіотики, сульфаніламід, органічні розчинники, НПЗЗ, цитостатики).

4. Патологічні процеси з гострим перебігом, що вражають тканину нирок: гострий ГН, васкуліти, пієлонефрит. Указані стани призводять до ГНН приблизно у 20 % пацієнтів.

**Постренальні причини ГНН** (10 % випадків) обумовлюють порушення (аж до припинення) відтоку сечі по сечовивідних шляхах. Найчастіше це:

1) обтурація сечовивідних шляхів нирковим камінням, пухлинами, сторонніми тілами (катетерами, що тривало знаходяться в сечоводах), згустком крові, запальним набряком;

2) стиснення сечовивідних шляхів пухлинами органів черевної порожнини, збільшеною маткою, тканиною аденоми простати, асцитичною рідиною.

3. Перегин сечоводу (при мігруючій нирці, надлишкова його довжина).

### Патогенез ГНН (рис. 33)

#### 1. Значне та швидко наростаюче зниження обсягу клубочкової фільтрації

Причини:

1. Гіпоперфузія клубочків у результаті ішемії обох нирок преренального генезу (критичним вважають рівень тиску крові в аферентних артеріолах 40–60 мм рт. ст.)

2. Констрикція ниркових артеріол у зв'язку з гіпотензією та гіпоперфузією нирок.

3. Мікротромбоз і/або агрегація клітин крові в мікросудинах нирки (найбільшою мірою останнє спостерігається при різноманітних видах шоку, що супроводжується утворенням надлишку факторів коагуляції).

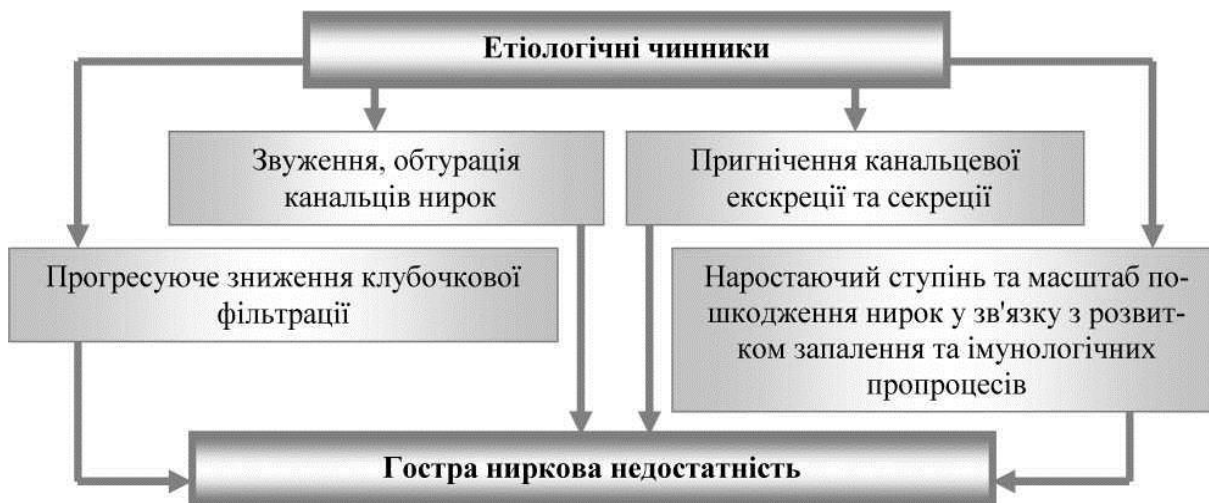


Рис. 33. Основні ланки патогенезу гострої ниркової недостатності

## **2. Звуження або обтурація великої кількості канальців нирки**

Причини:

1. Накопичення в пошкоджених клітинах гідрофільних  $\text{Ca}^{2+}$ , набряк та набухання епітелію. Це зменшує просвіт канальців.

2. Закриття просвіту канальців клітинним детритом (у зв'язку з пошкодженням і загибеллю епітелію) або циліндрами, що складаються з білка (при розвитку запалення або підвищенні проникності клубочкового фільтра), міоглобіну (у пацієнтів із травмами м'язів), Нв (у хворих із гемолізом еритроцитів).

3. Пригнічення процесів екскреції та секреції в епітелії канальців під дією нефротоксичних факторів (препаратів фосфору, солей важких металів, фенолів, сполук миш'яку та ін.). Тяжкість перебігу ГНН значною мірою обумовлена ступенем альтерації канальців і зниженням ШКФ.

4. Додаткове (до дії названих вище механізмів) пошкодження клубочків, канальців, інтерстиціальної тканини в зв'язку з розвитком запальних та імуноалергічних реакцій у відповідь на пряме пошкодження перерахованих структур. Цей механізм нерідко призводить до переходу ГНН у хронічну.

**Стадії ГНН:** початкова, олігоанурична, поліурична, реконвалесценції.

**Прояви ГНН** в основному визначаються причиною та стадією.

**Початкова стадія ГНН.** У початковій стадії присутня клініка основного захворювання і з'являється олігурія. Діурез знижується на 8–10 %. З'являється інтоксикація (блідість, іктеричність склер, жовтяничність шкіри, нудота, біль у животі).

**Олігоанурична стадія.** Діурез знижується на 25 % і більше від нормального, питома вага сечі менше 1,005, з'являється тахікардія, аритмія у вигляді екстрасистолії, блокад, можуть з'являтися судоми. Також можуть з'являтися набряки, підвищується АТ. При огляді очного дна – набряк диска зорового нерва.

**Поліурична стадія.** Діурез збільшується, відбувається поступове зниження гіперкаліємії та уремії, зникають симптоми інтоксикації.

**Критерії діагностики**

1. Порушення виділення води (діурез менше 10–12 мл/кг/добу або 0,5 мл/кг/год).

2. Зростаюча азотемія (азот сечовини більше 7 ммоль/л, креатинін більше 0,1 ммоль/л, залишковий азот більше 30 ммоль/л).

3. Дисбаланс електролітів (збільшення калію більше 6 ммоль/л, зниження кальцію менше 2 ммоль/л і натрію).

4. Декомпенсований метаболічний ацидоз (ВЕ більше 10 ммоль/л).

### **Хронічна ниркова недостатність**

**Хронічна ниркова недостатність (ХНН)** – стан, який розвивається в результаті наростаючої загибелі та значного зменшення числа функціонуючих нефронів і характеризується істотним, прогресуючим зниженням функцій нирок.

На відміну від ГНН, ХНН розвивається поступово внаслідок прогресуючої незворотної втрати паренхіми нирок (зниження кількості функціонуючих нефронів). Як правило, ХНН призводить до загибелі пацієнтів. Клінічна маніфестація ХНН починається при зниженні кількості нефронів до 30 % від норми. Зменшення їх кількості до 15–10 % супроводжується розвитком **уремії**.

Донедавна загальноприйнята класифікація ХНН була відсутня, але сучасний світ вимагає уніфікації підходів до діагностики, лікування та профілактики хвороб, щоб лікар міг розуміти своїх колег. У даний час загальне визнання отримала концепція хронічної хвороби нирок (ХЗН, СКД – **chronic kidney disease**), запропонована американськими нефрологами (K/DOQI, 2002).

Хронічне захворювання нирок (ХЗН) визначається як пошкодження нирок або зниження їх функції протягом трьох місяців або більше незалежно від діагнозу.



### Сучасні критерії ХЗН (К/DOQI, 2006) (один із двох).

1. Пошкодження нирок протягом 3 міс і більше, яке визначається як структурні або функціональні порушення (за даними лабораторно-інструментальних методів дослідження) з наявністю або без зниження ШКФ.

2. ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> протягом 3 міс і більше з наявністю або без ознак пошкодження нирок.

### Класифікація ХЗП (К/DOQI, 2006)

ХЗН ділиться на 5 стадій за величиною ШКФ

1. Показник ШКФ на рівні 90 мл/хв прийнятий як нижня межа норми.

2. Значення ШКФ < 60 мл/хв вибрано з огляду на відповідність загибелі більше 50 % нефронів.

Таблиця 29

### Класифікація ХЗП (К/DOQI, 2006)

Стадія	Характеристика	ШКФ мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>
1	Пошкодження нирок з нормальною або підвищеною ШКФ	90 і більше
2	Пошкодження нирок з легким зниженням ШКФ	60–89
3	Помірне зниження ШКФ	30–59
4	Виражене зниження ШКФ	15–29
5	<b>Ниркова недостатність</b>	<b>менше 15</b>

Термін «ниркова недостатність» вживається, коли мова йде про термінальну стадію ХЗН. Якщо ознак пошкодження нирок немає, а ШКФ знаходиться в діапазоні 60–89 мл хв, то стадія ХЗН не встановлюється. Даний стан оцінюється як зниження ШКФ. У літніх осіб (показники ШКФ у межах 60–89 мл/хв без ініціюючих факторів ризику ХЗН розцінюються як норма.

Поняття «**Хронічна ниркова недостатність**» має на увазі, що спочатку у пацієнта було хронічне ниркове захворювання, а потім розвивалася ХНН. До того ж початкові стадії ХНН найчастіше (через відсутність симптомів) пропускалися, поки не наставала термінальна стадія, коли вже був потрібний гемодіаліз або трансплантація нирки. Діагноз «**Хронічна ниркова недостатність**» (навіть при відсутності зниження ШКФ) має на увазі неминуче подальше прогресування процесу і покликаний привернути увагу лікаря. **Саме потенційна можливість втрати функції нирок є найважливішим моментом у розумінні терміну «хронічне захворювання нирок».**

Таким чином, концепція ХЗН розширює старе поняття ХНН за рахунок оцінки початкових стадій захворювань нирок, що дозволяє раніше почати превентивні заходи і загальмувати погіршення ниркових функцій. «Хронічне захворювання нирок» може бути як узагальнюючим терміном, так і самостійним діагнозом. Незважаючи на різноманіття етіологічних чинників, більшість хронічних захворювань нирок мають єдиний механізм прогресування, а морфологічні зміни в нирках при нирковій недостатності однотипні і зводяться до переважання фібропластичних процесів із заміщенням функціонуючих нефронів сполучною тканиною і зморщуванням нирок.

### Причини ХНН

Як і при ГНН, розрізняють преренальні, ренальні і постренальні причини ХНН.

**Преренальні причини ХНН:** хронічна АГ, повільно прогресуючий стеноз ниркових артерій, двостороння емболія артерій нирок.

### Ренальні причини ХНН

1. Хронічні патологічні процеси в нирках: ГН, пієлонефрит, тубулоінтерстиціальний нефрит, полікістоз, тубулопатії.

2. Хронічна патологія інших органів, яка обумовлює інші ураження нирок (наприклад, ЦД, СЧВ, диспротеїнози).

**Постренальні причини ХНН.** Чинники, що викликають тривале порушення відтоку сечі (закривають зсередини або здавлюють ззовні сечовивідні шляхи). Найбільш поширеними причинами ХНН є діабетична нефропатія, АГ і ГН. На ці три причини доводиться приблизно 75 % усіх випадків захворювань у дорослих.

### **Патогенез ХНН**

Патогенез ХНН полягає в прогресуючому зниженні (аж до припинення) клубочкової фільтрації, каналцевої секреції і реабсорбції. В основі цих процесів знаходиться прогресуюча загибель нефронів, заміщення нефронів сполучною тканиною (тобто розвиток нефросклерозу). Це і призводить до зростаючої недостатності усіх функцій нирок. Фінальним етапом ХНН є уремія.

### **Стадії захворювання**

I. Поліурична (стадія компенсації) – немає клінічних проявів, крім поліурії.

II. Субкомпенсація – поява інтоксикації: анорексія, неврологічні порушення (головний біль, апатія, зниження зору, безсоння), біль у кістках і суглобах, свербіж. З'являються диспептичні порушення – діарея, блювання. З боку ССС – тахікардія, аритмія.

III. Стадія декомпенсації – приєднуються стоматити, плеврити, перикардити, набряк легенів.

IV. Термінальна (уремічна) стадія.

Виділяють ранні та пізні ознаки НН.

**Ранні ознаки НН.** У початковому періоді ХЗН яскраві клінічні симптоми не дуже виражені. Раніше за інші відзначаються скарги на зниження апетиту, сухість шкіри, неприємний смак у роті, втомлюваність. Особливо часто спостерігаються поліурія з ніктурією. При огляді: шкіра бліда за рахунок анемії, АТ, як правило, підвищений.

Лабораторно: анемія, зменшення питомої ваги сечі, підвищення рівня креатиніну, дисліпідемія, зниження ШКФ. Інструментально: ті чи інші структурні аномалії нирок.

Підозри на ХЗН у лікаря повинні виникати за наявності чотирьох ознак: анемії нез'ясованого походження, низької питомої ваги сечі, поліурії і ніктурії, АГ. При загибелі щонайменше 50 % нефронів ХЗН виявляють при функціональному навантаженні.

**Пізні ознаки ниркової недостатності.** Шкіра бліда з жовтуватим відтінком (затримка урохромів), суха (хворі не потіють). Ілюзія «припудреної шкіри» за рахунок лусочок (т. зв. «сечовинний піт»), обумовлена виділенням і кристалізацією сечовини. Сечовина, розпадаючись на поверхні шкіри до аміаку, викликає подразнення (свербіж). Спостерігаються геморагічні висипання (петехії, екхімози). На пізніх стадіях ХЗН приєднуються інверсія сну, свербіж шкіри (обумовлений гіперпаратиреозом, порушенням азотистого балансу), судоми литкових м'язів, важка АГ з інтенсивними головними болями і ускладненнями з боку серця, судин мозку і очного дна.

**Уремія** – синдром, що проявляється аутоінтоксикацією організму продуктами метаболізму (нормального і порушеного), «уремічних токсинів» і екзогенними сполуками, що в нормі виводяться нирками.

**Причини уремії.** Безпосередньою причиною розвитку уремії є ГНН або ХНН.

### **Основні фактори пошкодження тканин і органів при уремії та нирковій комі:**

1. Інтоксикація організму надлишком амонійних сполук (аміаком, похідними амонію), що утворюються в процесі трансформації сечовини у кишечнику.

2. Токсична дія продуктів метаболізму ароматичних амінокислот: фенолів, індолів.

3. Пошкодження вказаними та іншими агентами мембран і ферментів клітин. Це супроводжується порушенням енергетичного забезпечення клітин.

4. Зростаючий ацидоз у результаті потенціювання процесу накопичення кислих валентностей, яке зумовлене гальмуванням ацидо- і амоніогенезу, екскреції «кислих» сполук нирками, розладами гемодинаміки (метаболічний ацидоз) та газообміну у легенях (респіраторний ацидоз).

5. Дисбаланс іонів та рідини в клітинах. Розлади електрогенезу в збудливих клітинах, у т. ч. мозку і серця. Це лежить в основі втрати свідомості при комі, посилення розладів функцій серцево-судинної, дихальної та інших фізіологічних систем.

#### **«Уремичні токсини»**

1. Сечовина та продукти її метаболізму, гуанідин, аліфатичні аміни (диметиламін).

2. Паратиреоїдний гормон (ПТГ). При ХНН спостерігається надлишок ПТГ, що спричиняє накопичення іонів  $\text{Ca}^{2+}$  в клітинах. А це, в свою чергу, призводить до роз'єднання окиснення і фосфорилування, дефіциту АТФ та порушенням енергозалежних процесів.

3. Неадекватна концентрація у крові, інтерстиційній рідині, клітинах мікроелементів ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{2+}$  та ін.).

Пацієнти з порушенням функції нирок значно частіше вмирають від серцево-судинних катастроф (інфаркт міокарда, інсульт), ніж від термінальної НН. Можуть спостерігатися уремичні перикардити, порушення серцевого ритму аж до асистолії (при гіперкаліємії більше 7 ммоль/л), застійна СН. Ураження НС може протікати у вигляді уремичної енцефалопатії та уремичної полінейропатії. Розлади органів травлення проявляються анорексією, нудотою і блюванням (ймовірно, через виділення азотистих шлаків у верхніх відділах травного тракту), розвитком ерозій і виразок. Для термінальної НН характерні повторні носові кровотечі, запах аміаку з рота (сечовий запах), важка гіпергідратація (анасарка, уремичний інтерстиційний набряк легенів, набряк мозку), критична гіперкаліємія, уремична кома. Поліурія і ніктурія змінюються олігурією з подальшою анурією. Уремія завершується нирковою комою. Ниркова кома, як і будь-яка інша, характеризується пригніченням функції НС і проявляється втратою свідомості, гіпо- або арефлексією, значними розладами функцій органів і фізіологічних систем організму.

**Критерії діагностики.** Опитування і фізикальне дослідження на ранніх стадіях ХНН малоінформативні – діагностика в цей період цілком базується на інструментальних дослідженнях і лабораторних тестах.

#### **Маркери пошкодження нирок**

**Лабораторні.** До лабораторних маркерів відносять зниження відносної щільності сечі, протеїнурію, гематурію, лейкоцитурію, циліндрурію. Зниження відносної щільності сечі відображає концентраційну функцію нирок (каналіці). Для ураження каналіців нирок характерні ізостенурія і гіпостенурія, тоді як значення відносної щільності сечі 1,018 і вище виключають його. Протеїнурія також є раннім і чутливим маркером ниркового пошкодження. При цьому основним білком сечі, як правило, є альбумін.

**Візуальні** визначаються за допомогою УЗД, комп'ютерної томографії, ізотопної скінтиграфії, контрастної урографії. Істотне значення мають зменшення розмірів нирок (на відміну від ГНН, при якій розміри нирок збільшені).

#### **Оцінка функції нирок**

Сумарну функцію нирок оцінюють за ШКФ, що вказує на те, який обсяг крові в мілілітрах може бути повністю очищений від креатиніну за 1 хвилину. Зниження ШКФ у динаміці чітко відображає зменшення кількості діючих нефронів. ШКФ є набагато більш чутливим показником функціонального стану нирок, ніж креатинін або сечовина. Рівень сечовини не відповідає ступеню тяжкості ХНН, тому від цього параметра відмовилися. Діагностичну цінність креатиніну істотно знижує його залежність від багатьох параметрів: м'язової маси (у жінок креатинін на 15 % нижче), дієти (у вегетаріанців рівень креатиніну нижче) та ін. Оцінити ШКФ можна за допомогою формул або кліренсу креатиніну.

**Кліренс креатиніну** – це здатність нирок виводити його з плазми. Для дослідження збирають сечу за певний проміжок часу (2, 6, 12 або 24 год) і, щонайменше, один раз беруть кров із вени. Оцінка ШКФ за кліренсом креатиніну є більш точною, ніж розрахункова формула, в початкових стадіях ХНН. Вперше визначати ШКФ за кліренсом креатиніну запропонував Реберг (Reberg) у 1926 р. Проба отримала назву проби Реберга. Для аналізу

використовували навантаження екзогенним креатиніном. Через 10 років Е.М. Тареев і Н.А. Ратнер модифікували пробу Реберга, запропонувавши визначати в крові і сечі концентрацію ендogenous креатиніну, скасувавши навантаження екзогенним креатиніном.

**Розрахункові формули оцінки ШКФ.** На сьогоднішній день найпоширенішими є прості розрахункові методи оцінки ШКФ (формула Кокрофта–Голта, формула MDRD та ін.), яким надають перевагу перед пробою Реберга–Тареева (табл. 30).

Таблиця 30

### Розрахункові формули оцінки ШКФ

Метод розрахунку	Формула
Сокрофт-Gault	$\frac{1,228 \times [140 - \text{вік}] \times \text{маса тіла (кг)} \times 0,85 \text{ (для жінок)}}{\text{креатинін плазми (мкмоль/л)}}$
MDRD	$32788 \times [\text{креатинін плазми (мкмоль/л)}] - 1,154 \times \text{вік} - 0,203 \times 0,742 \text{ (для жінок)}^*$
Модифікація формули Кокрофта–Голта (Федеральна програма з цукрового діабету)	$\frac{[140 - \text{вік у роках}] \times \text{маса тіла (кг)} \times 10,05 \text{ (для жінок)}}{\text{креатинін плазми (мкмоль/л)}}$
	$\frac{[140 - \text{вік у роках}] \times \text{маса тіла (кг)} \times 10,23 \text{ (для чоловіків)}}{\text{креатинін плазми (мкмоль/л)}}$
Приблизний розрахунок ШКФ	$\frac{[140 - \text{вік у роках}] \times \text{маса тіла (кг)}}{\text{креатинін плазми (мкмоль/л)}}$ Для чоловіків отримане значення помножують на 1,2
Формула Шварца (для розрахунку ШКФ у дітей)	$\frac{0,0484 \times \text{ріст (см)}}{\text{креатинін плазми (ммоль/л)}}$ Для хлопців старше 13 років замість коефіцієнта 0,0484 використовують 0,0616.

\* Вважається, що формула MDRD точніше і надійніше оцінює ШКФ (особливо на III–IV стадіях ХНН), ніж формула Кокрофта–Голта.

### Нефролітіаз. Сечокам'яна хвороба

**Нефролітіаз** – стан, що характеризується утворенням в тканини нирок щільних конкрементів (каменів) з неорганічних і органічних компонентів сечі.

**Уролітіаз** – утворення конкрементів у мисках, чашечках і сечоводах.

#### Причини нефролітіазу

1. *Екзогенні* – «жорстка» питна вода, одноманітна гіповітамінізована їжа (важливе значення має дефіцит вітаміну А).

2. *Ендогенні* – інфекції (мікрофлора сечових шляхів, ШКТ, статевої системи та ін.), порушення обміну речовин: подагра, міеломна хвороба та ін., ендокринопатії, переважно гіперпаратиреоз.

#### Важливі умови розвитку нефролітіазу і уролітіазу

1. Зменшення вмісту в сечі: солюбілізаторів (агентів, що підтримують солі сечі в розчиненому стані: сечовини, креатиніну, ксантину, цитратів та ін.), інгібіторів кристалізації солей (неорганічного пірофосфату), комплексоутворювачів ( $\text{Mg}^{2+}$ , цитратів).

2. Підвищення в сечі рівня агентів, які запускають процес кристалізації солей в сечі: борошно-протеїнів, солей піровиноградної кислоти, колагену, еластину, сульфаніламідів.

3. Зміна рН сечі (при рН 5,0 осідають солі сечової кислоти, при рН вище 7,0 – фосфатів кальцію, фосфатів аміаку).

4. Підвищення в сечі вмісту каменеутворюючих солей (в основному кальцію).

5. Порушення відтоку сечі.

#### Механізми нефролітіазу

У конкрементах завжди (або майже завжди) виявляються два компоненти: органічний і мінеральний. У зв'язку з цим є дві точки зору на механізм каменеутворення. Вони сформульовані у вигляді кристалізаційної і колоїдної теорій.

**Кристалізаційна теорія.** Згідно з цією теорією, початок утворення каменя дає процес кристалізації солей. При цьому до складу каменя включаються (випадково) і органічні компоненти (фібрин, колаген, клітинний детрит та ін.).

**Колоїдна теорія.** Автори колоїдної теорії вважають, що спочатку формується органічна матриця, на якій кристалізуються солі.

**Найбільш значущі наслідки нефролітіазу:** гідронефроз з атрофією нирки (нирок), пієлонефрит, нефросклероз, абсцеси нирок, ниркова коліка.

#### **Принципи лікування розладів функцій нирок**

Лікування розладів функцій нирок базується на етіотропному, патогенетичному і симптоматичному принципах.

**Етіотропне лікування розладів функцій нирок** спрямоване на усунення (або зниження патогенної дії) **причинного фактора**. З цією метою використовуються антибіотики, сульфаніламід, проводиться лікування інших хвороб, що викликають ниркові захворювання.

**Патогенетичний принцип лікування розладів функцій нирок** має на меті **розрив ланок патогенезу хвороб нирок**. Для цього застосовують імунодепресанти, імуномодулятори, антиалергічні препарати, заходи щодо «розвантаження» нирок (гемодіаліз, перитонеальний, гастроінтестинальний діаліз). Найбільш ефективним засобом ліквідації токсичних речовин, що накопичуються при нирковій недостатності, є гемодіаліз із використанням спеціального приладу – «штучної нирки» (гемодіалізатор). Перший такий прилад, який використовували в експерименті на тварині, був розроблений в 1913 р. У 1960 р. гемодіаліз вперше використаний для лікування пацієнтів із ХНН. Робота апарату «штучна нирка» заснована на принципі дифузії з крові в спеціальний діалізуючий розчин через напівпроникну мембрану небілкових сполук. Застосування «штучної нирки» дозволяє нормалізувати на тривалий час деякі параметрів організму і полегшити стан пацієнта. Однак гемодіаліз не замінює всіх ниркових функцій. З метою радикального усунення патології нирки (нирок) виконують пересадку донорського органа (трансплантацію нирки).

**Симптоматичний принцип лікування розладів функцій нирок** полягає в полегшенні страждань і усуненні вторинних наслідків патології нирок (анемії, набряків, гастроінтестинальних розладів, тромбогеморагічних порушень, АГ та ін.).

Дата	Бал	Підпис викладача

## **ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ**

**Актуальність теми.** Завдяки роботам Г. Сельє та численним дослідженням інших вітчизняних й іноземних вчених доведено значення ендокринної системи, особливо гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, в захисно-приспосувальних реакціях організму (загальний адаптаційний синдром, або стрес). Зміна активності цієї системи настає у відповідь на дію будь-яких фізіологічних і патологічних подразників. Показана залежність різної вегетативної функції організму від функціонального стану надниркових залоз і гіпофіза. Звідси виключно велика роль гормонів гіпофіза і надниркових залоз у патології. Як регулятори вони беруть участь у патогенезі всіх патологічних процесів і захворювань. Численна патологія можлива з боку самих залоз при їх гіпо- чи гіперфункції. Все це підкреслює актуальність даної теми.

**Загальна мета** – знати основні механізми порушення функціональної активності ендокринних залоз, значення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи в неспецифічній резистентності організму та її порушення, прояви гіпо- чи гіперфункції самих залоз.

#### **Конкретні цілі**

1. Охарактеризувати етіологічні порушення функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.
2. Охарактеризувати патогенез порушень, що виникають при патології гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.
3. Охарактеризувати стрес і хвороби адаптації.

## Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навички

### Вміти:

1. Охарактеризувати принципи регуляції функціональної активності ендокринних залоз.
2. Описати гіпофізарні та парагіпофізарні шляхи регуляції та принцип зворотного зв'язку.
3. Пояснити фізіологічну роль в організмі різноманітних гормонів надниркових залоз.

### ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Ендокринна система. Визначення поняття. Гормони, їх основні функції. Варіанти впливу гормонів на клітини-мішені. Причини ендокринних розладів.
2. Патогенетичні механізми ендокринних розладів.
3. Порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи.
4. Гіпер- та гіпопітуїтаризм: причини, види, патогенез, прояви.
5. Патологія нейрогіпофізу: нецукровий діабет, патогенез, прояви.
6. Типові форми патології надниркових залоз.
7. Гіпер- та гіпофункціональні стани надниркових залоз: причини, патогенез.
8. Гостра недостатність кори надниркових залоз: причини, прояви.
9. Типові форми патології щитоподібної залози. Оцінка тиреоїдного статусу.
10. Гіпер- та гіпотиреоз: види, причини, патогенез, прояви.
11. Механізми регуляції гомеостазу кальцію та фосфору.
12. Типові форми патології паращитоподібних залоз.
13. Патофізіологія статевих залоз.

### ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

**Ендокринна система** – сукупність анатомічних, гістологічних і цитологічних диференційованих структур, що виробляють гормони.

Певні ендокринні клітини системи синтезують і виділяють в рідкі середовища організму (кров, лімфу, міжклітинну рідину, ліквор та ін.) Молекули конкретного гормону.

**Ендокринні залози.** В більшості випадків **гормони** синтезуються в анатомічно автономних структурах – ендокринних залозах, або залозах внутрішньої секреції. До них відносяться гіпофіз, епіфіз (шишкоподібна заліза), щитоподібна залоза, паращитоподібні залози, надниркові залози.

**Ендокринні клітини органів і тканин.** Ряд гормонів продукується сукупністю клітин або окремими клітинами, які не організовані анатомічно у вигляді залози. Ці клітини знаходяться в різних тканинах і органах. До них відносяться нейросекреторні клітини гіпоталамусу, ендокринні клітини острівців Лангерганса ПЗ ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -клітини), ендокринні клітини ШКТ (продукують гастрин, глюкагон, мотилін, секретин, соматостатин, холецистокінін, гастрин-релізинг-гормон), інтерстиціальні клітини нирок (виробляють ПГЕ<sub>2</sub> і еритропоетин), інтерстиціальні клітини Лейдіга, яєчка (продукують андрогени), фолікулярні клітини яєчника (що утворюють естрадіол, естрон, естріол, Пг), жовте тіло яєчника (продукує прогестерон і естрогени), кардіоміоцити правого передсердя (синтезують атріопептин – натрійуретичний фактор), ендокринні клітини легенів (продукують кальцитонін, бомбезин, Пг, лейцин-енкефалінів), епітеліальні клітини виличкової залози (тимуса), що виробляють пептидні гормони тимопоетин і тимозин.

**Гормони.** Термін «**гормон**» (з гр. *hormaino* – приводити в рух, спонукати) застосовують для позначення БАР, яка секретується клітинами у внутрішнє середовище організму, та яка пов'язується з рецепторами клітин-мішеней і змінює режим їх функціонування. Таким чином, гормони виступають у ролі регуляторів активності клітин (*табл. 31*).

### Варіанти впливу гормонів на клітини-мішені

За відстанню від **клітини-продуцента гормону** до клітини-мішені розрізняють ендокринний, паракринний і аутокринний варіанти регуляції.

**Ендокринна, або дистантна, регуляція.** Секреція гормону відбувається в рідкі середовища організму. Клітини-мішені можуть бути як завгодно далеко від ендокринної клітини. Приклад: секреторні клітини ендокринних залоз, гормони з яких надходять у систему загального кровотоку.

**Паракринна регуляція.** Продукт БАР і клітина-мішень розташовані поруч. Молекули гормону досягають мішені шляхом дифузії в міжклітинну речовину. Наприклад, у парієтальних клітинах залоз шлунка секрецію  $H^+$  стимулюють гастрин і гістамін, а пригнічують соматостатин і Пг, що секретуються поруч розташованими клітинами.

**Аутокринна регуляція.** При аутокринній регуляції клітина-продукт гормону має рецептори до цього ж гормону (іншими словами, клітина-продукт гормону в той же час є його мішенню). Приклади: ендотеліни виробляються клітинами ендотелію і впливають на ці ж ендотеліальні клітини; Т-лімфоцити, що секретують інтерлейкіни, мають мішенями різні клітини, в т. ч. і Т-лімфоцити.

**Функція ендокринної системи,** як правило, тісно пов'язана з **нервовою діяльністю.** У зв'язку з цим склалося уявлення про нейроендокринну регуляцію – поєднання діяльності кіркових і підкіркових структур, ендокринних клітин і їх мішеней, що здійснює регуляцію конкретних функцій організму.

### Причини ендокринних розладів

**Основні етіологічні чинники:** психічна травма, аліментарні порушення (дефіцит йоду і кобальту, надмірне споживання вуглеводів), пухлина, запальний процес, інфекції, інтоксикації, місцеві розлади кровообігу, некроз, іонізуюча радіація, хромосомні і генні аномалії (помилковий і істинний гермафродитизм).

Таблиця 31

### Основні гормони

Гормон	Якою залозою виробляється	Функція
Адренкортикотропний гормон (АКТГ)	Гіпофіз	Управляє секрецією гормонів кори надниркових залоз
Альдостерон	Надниркові залози	Бере участь в регуляції водно-сольового обміну: утримує натрій і воду, виводить калій
Вазопресин (антидіуретичний гормон)	Гіпофіз	Регулює кількість сечі, що виділяється і разом з альдостероном контролює АТ
Глюкагон	Підшлункова залоза	Підвищує рівень глюкози в крові
Гормон росту (СТГ)	Гіпофіз	Управляє процесами зростання і розвитку; стимулює синтез білків
Інсулін	Підшлункова залоза	Знижує рівень глюкози в крові; впливає на обмін вуглеводів, білків і жирів в організмі
Кортикостероїди	Надниркові залози	Діють на весь організм; мають виражені протизапальні властивості; підтримують рівень цукру в крові, АТ і м'язовий тонус; беруть участь в регуляції водно-сольового обміну
Лютетінізуючий та фолікулоstimулюючий гормон	Гіпофіз	Керують репродуктивною функцією, в т. ч. виробленням сперми у чоловіків, дозріванням яйцеклітин і менструальним циклом у жінок; відповідають за формування чоловічих і жіночих вторинних статевих ознак (розподіл ділянок росту волосся, об'єм м'язової маси, будову і товщину шкіри, тембр голосу і, можливо, навіть риси особистості)
Окситоцин	Гіпофіз	Викликає скорочення м'язів матки і проток молочних залоз
Паратгормон (ПТГ)	Паращитоподібні залози	Управляє формуванням кісток і регулює виведення кальцію і фосфору з сечею
Прогестерон	Яєчники	Готує внутрішню оболонку матки для надходження заплідненої яйцеклітини, а молочні залози – до вироблення молока
Пролактин	Гіпофіз	Викликає і підтримує вироблення молока в молочних залозах
Ренін і ангіотензин	Нирки	Контролюють АТ
Тиреоїдні гормони	Щитоподібна залоза	Регулюють процеси росту і дозрівання, швидкість обмінних процесів у організмі
Тиреотропний гормон (ТТГ)	Гіпофіз	Стимулює вироблення і секрецію гормонів щитоподібної залози
Еритропоетин	Нирки	Стимулює утворення еритроцитів
Естрогени	Яєчники	Керують розвитком жіночих статевих органів і вторинних статевих ознак

## **Патогенез ендокринних розладів**

Провідне значення в патогенезі більшості ендокринних розладів має **недостатня** (гіпофункція) або **підвищена** (гіперфункція) активність залоз. Як самостійну форму виділяють **дисфункцію** ендокринних залоз, що характеризуються різноспрямованими змінами продукції гормонів і фізіологічно активних попередників їх біосинтезу в одному і тому ж ендокринному органі. Припинення вироблення залозою **всіх гормонів** призводить до розвитку **тотальної недостатності**, порушення секреції **одного гормону** – **парціальної** гіпер- або гіпофункції.

## **Патогенетичні механізми ендокринних розладів**

Розрізняють центрогенний, первинно-залозистий і постзалозистий варіанти ініціальних ланок патогенезу ендокринних розладів.

**Центрогенна ініціальна ланка ендокринних розладів** обумовлена порушенням механізмів нейрогуморальної регуляції залоз внутрішньої секреції з боку 1) нейронів кори великого мозку і/або 2) гіпоталамо-гіпофізарної системи. Як правило, вона є наслідком розладів функцій кори головного мозку, гіпоталамуса, аденогіпофіза, нейрогіпофіза.

### ***Причини ендокринних розладів на рівні кори великого мозку***

1. Дефекти розвитку та органічні ушкодження головного мозку (частіше в результаті крововиливу, зростання пухлин, утворення гранульом, травм).
2. Дія токсинів та інфекційних агентів (етанолу, наркотиків, мікробних токсинів).
3. Порушення вищої нервової діяльності (неврози, стрес-реакції, психози).

### ***Причини ендокринних розладів на рівні гіпоталамуса і гіпофіза***

1. Генні дефекти (мутації генів ліберинів, статинів, гіпофізарних гормонів).
2. Пряме пошкодження (при зростанні і/або розпаді пухлини, крововиливах, струсі).
3. Вплив токсичних речовин екзо- і/або ендогенного походження інфекційної або неінфекційної природи (етанолу, правцевого токсину, нейротропних ЛЗ).

**Первинно-залозисті розлади ендокринних розладів** викликані розладами синтезу і/або інкреції гормонів ендокринними залозами і окремими ендокринними клітинами.

### ***Етіологічні чинники***

1. Зміна маси ендокринних клітин і рівня продукції гормонів.
2. Зміна активності і/або вмісту ферментів біосинтезу гормонів.
3. Дефіцит субстратів синтезу гормонів.
4. Недостатність синтезу гормонів залозою при її тривалій гіперфункції.
5. Порушення депонування і/або звільнення гормонів з клітин.

**Постзалозисті ендокринопатії** обумовлені різними порушеннями транспорту гормону, його рецепції і пострецепторними подіями в клітині-мішені.

**Транспортний механізм** полягає в надмірному зниженні або підвищенні зв'язування гормонів з їх транспортними білками. В результаті зменшується або зростає рівень вільного, активного гормону (наприклад, інсуліну, кортизолу, йодовмісних гормонів ЩЗ).

**«Контргормональний» механізм** включає кілька варіантів, що призводять до зниження або усунення ефектів гормонів:

1. Транспортні білки. Не пов'язані з ними гормони швидко інактивуються в крові.
2. Ат. Знайдені, наприклад, по відношенню до інсуліну, АКТГ, СТГ.
3. Ферменти. Збільшення активності інсулінази, глутатіонредуктази або глутатіон-трансферази призводить до руйнування інсуліну, а моноаміноксидази і/або катехол-О-метилтрансферази – адреналіну.
4. Зміна конформації молекул гормонів. Спостерігається в умовах виразного ацидозу в клітинах й інтерстиціальній рідині або взаємодії з гормонами токсинів, солей важких металів, вільних радикалів.
5. Гормони-антагоністи. Надлишок в крові катехоламінів, кортизолу, глюкагону, СТГ, тиреоїдних гормонів протидіє реалізації ефектів інсуліну.



**Рецепторний (реактивний)** пов'язаний із порушенням взаємодії гормону з його рецепторами. Виокремлюють декілька різновидів цього механізму:

1. Зміна кількості рецепторів гормону (збільшення або зменшення), а також відхилення від нормального співвідношення високо- і низькоафінних рецепторів.
2. Утворення протирецепторних Ат (наприклад, до рецепторів інсуліну або ТТГ).
3. Блокада рецепторів негормональними лігандами, що мають структури, подібні до фрагментів молекули гормону (описана у відношенні, наприклад, до рецепторів інсуліну, інсуліноподібних чинників зростання, тиреоїдних гормонів).
4. Перехресний ефект гормону (наприклад, СТГ може активувати рецептори пролактину, в результаті розвивається галакторея).

**Метаболічний механізм** полягає в наступних порушеннях метаболізму гормонів:

- 1) розлади деградації в гепатоцитах інсуліну і стероїдних гормонів (при цьому гальмування катаболізму глюкокортикоїдів призводить до пригнічення синтезу АКТГ);
- 2) надмірне дейодування тироксину:
  - дейодування зовнішнього кільця тироксину, що частково відбувається в ЩЗ, здійснюється переважно в печінці та призводить до утворення гормонально більш активного  $T_3$ ;
  - дейодування внутрішнього кільця тироксину відбувається в ЩЗ, переважно в печінці та частково в нирках, у результаті утворюється реверсивний (зворотний)  $T_3$  (3,3,5–трийодтиронін,  $T_3$  [від англ. *reverse*]), що має незначну фізіологічну активність.

Таким чином, **в основі більшості ендокринопатій** знаходиться дефіцит певного гормону. Це визначає один з основних принципів лікування таких захворювань – замісну терапію.

## **Порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи**

### **Типові форми патології аденогіпофіза**

#### **Критерії класифікації типових форм розладів аденогіпофіза:**

1. **За рівнем продукції гормону** (визначають за його змістом у рідинах організму) і/або за вираженістю його ефектів розрізняють:
  - 1.1. Гіпофункціональні стани (гіпопітуїтаризм).
  - 1.2. Гіперфункціональні стани (гіперпітуїтаризм).
2. **За масштабом ураження аденогіпофіза** і характером розладів в організмі виділяють гіпо- і гіперпітуїтаризм:
  - 2.1. Тотальний (порушення продукції і/або ефектів дії всіх гормонів аденогіпофіза).
  - 2.2. Парціальний (розлад синтезу і/або ефектів одного гормону аденогіпофіза).
  - 2.3. Субтотальний (розлад синтезу і/або ефектів декількох гормонів аденогіпофіза).
3. **За часом виникнення ендокринопатії в онтогенезі:**
  - 3.1. «Ранні» (виявляються до завершення періоду статевого дозрівання).
  - 3.2. «Пізні» (розвиваються після завершення періоду статевого дозрівання).
4. **За походженням ендокринопатії:**
  - 4.1. Первинні (гіпофізарні, тобто викликані прямим пошкодженням аденогіпофіза).
  - 4.2. Вторинні (гіпоталамічні – нейрогенні, центрогенні – обумовлені порушеннями церебро-пітуїтарної ланки механізму нейроендокринної регуляції).
5. **За проявом** (клінічним, біохімічним та ін.). За цим критерієм виділяють конкретні хвороби, синдроми, патологічні стани (наприклад, хвороба Іценка–Кушинга, синдром гіпофізарного ожиріння, гіперпролактинемія, гіпофізарна кахексія – хвороба Симмондса).

### **Гіпопітуїтаризм**

Гіпопітуїтаризм – недостатність змісту і/або ефектів одного або декількох гормонів аденогіпофіза.

#### **Причини гіпопітуїтаризму**

1. Руйнування аденогіпофіза (повне або часткове):
  - 1) новоутвореннями і метастазами пухлин;
  - 2) множинними кістами;
  - 3) при хірургічних втручаннях (при видаленні аденоми гіпофіза);

4) внаслідок опромінення гіпофіза (наприклад, при радіотерапії поруч розміщених пухлин або новоутворень самого гіпофіза);

5) у результаті імунної аутоагресії (лімфоцитарний аутоагресивний аденогіпофізит).

2. Крововилив у тканину гіпофіза (наприклад, у пацієнтів з АГ або в результаті травми).

3. Ішемія гіпофіза, що призводить до його некрозу (найчастіша причина гіпопітуїтаризму).

4. Вродженні вади розвитку (аплазія гіпофіза, енцефалоцеле основи мозку).

5. Генетичні дефекти. Призводять до порушення утворення СТГ або (частіше) також і гонадотропних гормонів і ТТГ.

6. Запальні процеси (наприклад, при туберкульозі або сифілісі).

7. Гіпотрофія і/або гіпоплазія аденогіпофіза (синдром «порожнього турецького сідла»).

### **Види гіпопітуїтаризму**

#### **✓ Парціальний гіпопітуїтаризм**

«Чистих» парціальних форм аденогіпофізарної недостатності не зустрічається. Зазвичай у кожного пацієнта лише домінують ознаки недостатності одного з гормонів аденогіпофіза.

1. Гіпофізарна карликовість (гіпофізарний нанізм, мікросомія, наносомі) розвивається при дефіциті СТГ і/або соматоліберину.

2. Гіпофізарний гіпогонадизм (гіпофізарний синдром) розвивається при дефектах ФСГ, лютропіну та їх рецепторів.

3. Гіпофізарне (нейроендокринне) ожиріння.

4. Порушення статевого диференціювання

**Гіпофізарний нанізм** – недостатність функції передньої долі гіпофіза в період зростання, що проявляється гіпофізарною карликовістю, або нанізмом (недостатність СТГ). Спостерігається наступне:

1) зниження синтезу білка (затримка і зупинка зростання і розвитку кісток, внутрішніх органів і м'язів, втрата еластичності сполучної тканини і розвиток її в'ялості);

2) переважання інсулінового ефекту (гіпоглікемія);

3) випадання жиромобілізувальної дії (ожиріння);

4) статеве недорозвинення (недостатнє утворення гонадотропних і статевих гормонів).

У карликів дитячі риси обличчя, що поряд з в'ялістю шкіри надає їм вигляду «старо-подібного молодика (юнаки)». Зниження синтезу білка лежить також в основі недостатності синтезу гормонів кори надниркових залоз і ЩЗ.

#### **Гіпофізарне (нейроендокринне) ожиріння**

*Адинозогенітальна дистрофія (dystrophia adiposogenitalis; лат. adiposus жирний + genitilis статевий, дітородний); синонім: синдром Пехкранца–Бабинського–Фреліха – нейроендокринний синдром, який характеризується прогресуючим ожирінням і недорозвиненням статевих органів.*

Причина: ураження гіпоталамуса або гіпофіза в результаті нейроінфекції, запального або пухлинного процесу, травми та ін., що призводить до розвитку гіпогонадотропного гіпогонадизму і булімії (вовчого апетиту). Іноді є зниження продукції АДГ і ТТГ.

Цей синдром частіше діагностують у хлопчиків у віці 10–12 років. Характерне загальне ожиріння, несправжня гінекомастія, слабка вираженість вторинних статевих ознак. Затримки зростання не спостерігається. Яєчка і мошонка недорозвинені, зустрічається одно- або двобічний крипторхізм; розміри статевого члена зменшені; у дівчаток відсутні менструації. Розумовий розвиток хворих зазвичай не порушено. Іноді відзначають цукровий діабет і гіпотиреоз.

#### **✓ Пангіпопітуїтаризм**

Поняття «тотальний гіпопітуїтаризм (пангіпопітуїтаризм)» застосовують при пошкодженні 75–90 % паренхіми аденогіпофіза.

## **Прояви пангіпопітуїтаризму**

Гіпопітуїтарні синдроми клінічно дуже варіабельні, залежать від масштабу і ступеня ураження гіпофіза, основної патології та багатьох інших факторів. Однак завжди є три групи ознак: полігормональна недостатність, нейросоматичні розлади, психічні порушення.

**I. Ознаки полігормонарної недостатності** є результатами дефіциту конкретних аденогіпофізарних гормонів:

### Дефіцит СТГ:

1. Прогресуюча втрата маси тіла (в середньому 2–6 кг за місяць, іноді – до 25–30 кг).
2. Зміни шкіри та її похідних (сухість, зморшкуватість шкіри, ламкість волосся, нігтів).
3. Дистрофічні і дегенеративні зміни кісткової тканини (декальцифікація, остеопороз, підвищена ламкість, випадіння зубів).

### Дефіцит ТТГ

Розвиток гіпотиреозу (що проявляється млявістю, апатією, гіподинамією, зниженням інтелекту і фізичної активності, дистрофічними змінами в органах).

### Дефіцит гонадотропінів

1. Ознаки євнухоїдизму та інфантилізму.
2. Атрофія внутрішніх і зовнішніх статевих органів.
3. Інволюція характерних статевих ознак (у жінок – молочних залоз, у чоловіків – яєчок, передміхурової залози, пеніса; у обох статей – зникнення характерного овоłosіння). Зазначені розлади потенціюються дефіцитом андрогенних стероїдів кори надниркових залоз.
4. Втрата статевого почуття, зниження статевої потенції.
5. Відсутність лактації та відновлення менструації у жінок при розвитку синдрому після пологів. Післяпологова недостатність або відсутність лактації посилюється дефіцитом пролактину.

### Дефіцит АКТГ

Розвиток гіпофізарного гіпокортицизму, який проявляється дефіцитом глюко- і мінералокортикоїдів, а також андрогенних стероїдів. Для гіпокортицизму характерні загальна слабкість, м'язова гіпотонія, гіподинамія, зниження резистентності організму до збудників інфекцій, артеріальна гіпотензія, гіпоглікемія на тлі відносного гіперінсулінізму, диспептичні розлади (відсутність апетиту, нудота і блювання, біль у животі в зв'язку зі спазмом гладеньких клітин кишкової трубки).

## **II. Нейросоматичні розлади**

1. Обумовлені ураженням ядер гіпоталамуса: гіпотермія (рідко – субфебрильне підвищення температури), вегетативні розлади (минущі гіпоглікемія, поліурія, гіпотензивні реакції, колапси, тетанічні судоми та ін.).

2. Викликані підвищенням внутрішньочерепного тиску (при внутрішньочерепному зростанні новоутворення або крововилив): обмеження полів зору, зниження гостроти зору, головний біль.

**III. Психічні порушення** спостерігаються при всіх зазначених вище різновидах гіпоталамо-гіпофізарної недостатності. Вони характеризуються апатією і байдужим ставленням до подій навколо, депресією, зниженням емоційного рівня оцінки подій, психічними розладами (галюцинаціями, параноїдним психозом). Приклади пангіпопітуїтаризму: післяпологовий гіпопітуїтаризм (синдром Шихана) і гіпофізарна кахексія (хвороба Симмондса).

**Гіпофізарна кахексія.** Гостра гіпофункція називається гіпофізарною кахексією, або хворобою Симмондса. Причини її – руйнування гіпофіза (туберкульоз, сифіліс), травми основи черепа, тромбоз або емболії кавернозного синуса, пухлини. Характерне різке схуднення, атрофія кісток, випадання волосся і зубів, атрофія статевих органів, зменшення ЦЗ і кори надниркових залоз.

## Гіперпітуїтаризм

Гіперпітуїтаризм – це надлишок вмісту і/або ефектів одного або декількох гормонів аденогіпофіза.

**Причини гіперпітуїтаризму.** У більшості випадків гіперпітуїтаризм є результатом аденоми передньої долі гіпофіза (рідше – злоякісних пухлин), патології гіпоталамуса, що супроводжується гіперпродукцією ліберинів і/або статинів.

### Види гіперпітуїтаризму

#### I. Гіпофізарний гігантизм

Макросомія – надмірне збільшення зросту, розмірів тіла і внутрішніх органів. За часом виникнення в онтогенезі є ранньою формою ендокринопатії.

#### Прояви та їх механізми

1. Збільшення зросту, що перевищує норму (зазвичай вище 200 см у чоловіків і 190 см у жінок). Механізми: інтенсивне епіфізарне й періостальне збільшення розміру кісток (лінійного) під дією СТГ.

2. Невідповідність величини і маси внутрішніх органів розмірам тіла (частіше органи також збільшені – спланхномегалія, рідше – дещо зменшені порівняно зі значно збільшеним зростом). У зв'язку з цим можливий розвиток функціональної недостатності окремих органів (наприклад, серця і печінки). Провідний механізм розвитку: різна чутливість клітин, органів і тканин до СТГ. В органах з високою чутливістю інтенсивно гіпертрофується паренхіма і фіброзна тканина.

3. Непропорційний розвиток м'язів. При виникненні захворювання ступінь розвитку м'язів відповідає розмірам тіла. Потім починає відставати. Розвивається слабкість м'язів, гіпотонія, нерідко – гіпотрофія. При фізичному навантаженні настає швидке стомлення. Механізм: дегенеративні зміни міофібрил, розростання сполучної тканини.

4. Гіперглікемія, нерідко ЦД. Механізми: пряма гіперглікемічна дія СТГ і розвиток відносного або абсолютного гіпоінсулінізму на тлі підвищеного СТГ.

6. Гіпогеніталізм, який характеризується недорозвиненням внутрішніх і зовнішніх статевих органів, нерідко безпліддям. Механізм: недостатність синтезу і/або ефектів гонадотропінів.

7. Психічні розлади (емоційна нестійкість, дратівливість, порушення сну, зниження розумової працездатності, психастенія). Можливі механізми: ураження нейронів кори і підкіркових центрів, що визначають емоційний стан індивіда; тривала негативна стрес-реакція, викликана фактом захворювання; гіпертиреоз, який нерідко поєднується з гігантизмом.

#### II. Акромегалія

Акромегалія (з гр. *akros* – крайній, віддалений, *megas* – величезний) – диспропорційне збільшення розміру окремих частин тіла (частіше кистей рук, стоп, внутрішніх органів), яке поєднується з істотними порушеннями життєдіяльності організму.

За часом виникнення в онтогенезі акромегалія – пізня форма ендокринопатії. Вона розвивається після завершення окостеніння епіфізарних хрящів. В основі механізмів розвитку більшості проявів акромегалії лежить підвищення рівня і/або ефектів СТГ.

Ініціальні ланки патогенезу ті ж, що й при гіпофізарному гігантизмі (див. вище).

#### Прояви та їх механізми

1. Збільшення розмірів кистей і стоп за рахунок періостального зростання кісток, стимулюється СТГ.

2. Огрубіння рис обличчя (збільшення нижньої щелепи, носа, надбрівних дуг, вилиць; формування товстих шкірних складок).

3. Збільшення розмірів внутрішніх органів (серця, легенів, печінки, нирок, селезінки). На ранньому етапі хвороби функція їх адекватна, але поступово розвиваються ознаки поліорганної недостатності, що поєднуються з гіперплазією елементів сполучної тканини.

4. Потовщення шкіри, ущільнення м'яких тканин у зв'язку з розростанням їх сполучно-тканинних елементів.

5. Збільшення язика (макроглосія) з відбитками зубів на ньому.

6. Розлади обміну речовин:

1) вуглеводного: характеризуються стійкою гіперглікемією (більше ніж у 50 % пацієнтів) і нерідко ЦД (приблизно у 10 % хворих);

2) жирового: виявляються підвищенням в крові рівня холестерину, лецитину, вищих жирних кислот, кетонових тіл, ЛП. Механізми: ліполітичний, анаболічний, контрінсулярна дія надлишку СТГ.

7. Статеві розлади (зниження статевого потягу, імпотенція, у жінок – дисменорея і нерідко галакторея). Механізми: недостатність синтезу і/або ефектів гонадотропінів, при галактореї – гіперсекреція пролактину.

8. Парестезії, особливо в ділянці кистей і стоп (акропарестезії). Механізми: стиснення нервових стовбурів, що проходять у кісткових каналах або поглибленнях, у зв'язку з періостальним потовщенням кісток, гіпертрофією і ущільненням м'яких тканин.

### III. Гіперпролактинемія

**IV. Синдром гіпофізарного передчасного статевого розвитку** характеризується появою окремих або всіх вторинних статевих ознак, у деяких випадках – настанням статевої зрілості (у дівчаток до 8-річного, у хлопчиків до 9-річного віку). Розвивається внаслідок передчасної секреції гонадотропіну або гіперсекреції гонадотропінів.

**V. Гіпофізарний гіперкортицизм (хвороба Іценка–Кушинга).** Базофільна аденома передньої частки або межучочно-гіпофізарне ураження лежить в основі хвороби Іценка–Кушинга (посилення продукції АКТГ і вторинно – глюкокортикоїдів). Для неї характерне ожиріння (обличчя, шиї, тулуба, але не кінцівок), підвищення АТ, гіперглікемія і глюкозурія. Збільшення виділення 17-кетостероїдів із сечею.

### Патологія нейрогіпофіза

Патологія нейрогіпофіза призводить до порушень водного балансу в результаті АДГ-ендокринопатій (недостатність або надмірність ефектів АДГ). До них відносяться центральні форми нецукрового діабету (недостатність ефектів АДГ) і синдром неадекватної секреції АДГ (надмірність ефектів АДГ).

#### I. Нецукровий діабет

Нецукровий діабет розвивається в результаті недостатності ефектів АДГ (рис. 34). Ураження нейрогіпофіза, супраоптичного і паравентрикулярного ядер гіпоталамуса, гіпоталамо-нейрогіпофізарного нервово-провідникового шляху супроводжуються нестачею АДГ і розвитком нецукрового діабету (diabetes insipidus).

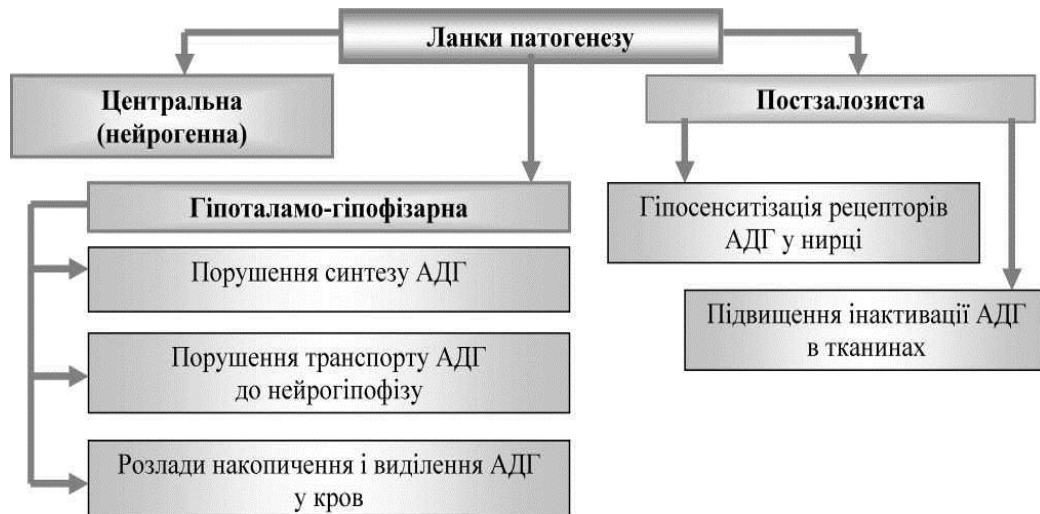


Рис. 34. Патогенез нецукрового діабету

## Основні прояви нецукрового діабету

**1. Поліурія.** Добовий діурез становить 3–15 л, іноді до 20–30 л. При цьому сеча має дуже низьку осмолярність. Механізм: недостатність ефектів АДГ обумовлює зниження реабсорбції рідини в дистальних відділах каналців нирок. Це призводить до виведення нирками великої кількості неконцентрованої сечі (відносна щільність всіх порцій дорівнює зазвичай 1,000–1,005).

**2. Гіперосмолярність** плазми крові (більше 290 мосм/кг H<sub>2</sub>O) внутрішньоклітинної та інших біологічних рідин. Механізми: підвищена фільтрація в клубочках нирок рідини при нормальній реабсорбції іонів, неорганічних і органічних сполук, гіпогідратація клітин і тканин, гемоконцентрація, обумовлена поліурією.

**3. Гіпернатріємія.** Механізми: активація вироблення, вивільнення і ефектів альдостерону в умовах зростаючої значної гіпогідратації організму і розвитку гіповолемії. Це веде до збільшення реабсорбції Na<sup>+</sup> в нирках і збільшення його в плазмі крові.

**4. Полідипсія** – підвищене споживання рідини, обумовлене патологічно посиленою спрагою. Кількість рідини що випивається пацієнтами, коливається від 3 до 15, іноді 30 л на добу. За відсутності можливості поповнення втрати рідини розвивається загрозна для життя **гіперосмолярна гіпогідратація** організму. Механізм: активація нейронів центру спраги гіпоталамуса внаслідок гіперосмолярності плазми і гіпогідратації клітин організму. Відомо, що дефіцит вже 1–2 % води в організмі формує відчуття спраги, особливо при гіперосмолярності крові.

**II. Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (АДГ)** розвивається внаслідок **надмірності ефектів** антидіуретичного гормону і характеризується олігурією і набряками.

**Патогенез синдрому неадекватної секреції АДГ.** Провідну роль у розвитку синдрому відіграють дві взаємопов'язані ініціальні ланки: центрогенна і первинно-залозиста.

**1. Центрогенна** характеризується нейрогенною кірково-підкірковою стимуляцією утворення АДГ у гіпоталамусі і його транспортом у нейрогіпофізі.

**2. Первинно-залозиста.** В даному випадку мова йде про два варіанти патогенезу:

- 1) надлишкової продукції й нейросекреції АДГ нейронами гіпоталамуса;
- 2) ектопічної секреції АДГ (наприклад, дрібноклітинними карциномами легенів).

## Основні прояви синдрому неадекватної секреції АДГ

**1. Олігурія.** Механізм: значна активація реабсорбції рідини в дистальних відділах ниркових каналців під впливом АДГ. Останній взаємодіє з V<sub>2</sub>-рецепторами епітелію дистальних відділів каналців і збірних трубочок нирок. Це обумовлює утворення цАМФ, вбудовування водних каналів в цитолему і гальмування екскреції рідини, що призводить до збільшення реабсорбції води і зниження діурезу.

**2. Збільшення маси тіла.** Механізм: затримка рідини в організмі (гіпергідратація). Вода накопичується в тканинах і судинному руслі, що і збільшує масу тіла. Важливо, що набряки при цьому не розвиваються у зв'язку зі зменшенням Na<sup>+</sup> в інтерстиції.

**3. Гіпонатріємія.** Вважається кардинальною ознакою синдрому. Na<sup>+</sup> знижується до 130–135 мекв/л, а осмолярність плазми до 270 мосмоль/кг H<sub>2</sub>O.

**4. Підвищення вмісту натрію в сечі** (зазвичай більше 20 мекв/л). Механізм: гіпергідратація організму, що стимулює екскрецію Na<sup>+</sup> нирками.

**5. Психоневрологічні розлади** характеризуються апатією, млявістю, порушенням свідомості, нерідко судомами. Механізм: набухання нейронів мозку, що характерне для стану т. зв. «водного отруєння».

Надлишкова секреція АДГ спостерігається при емоційному збудженні, введенні нікотину і ацетилхоліну. Вона може викликати рефлекторну анурію (больовий шок), набряки (недостатня інактивація АДГ – цироз печінки, токсикози вагітності), підвищення тону судин.

## Патофізіологія надниркових залоз

Надниркові залози – парні ендокринні залози, що складаються з кіркової речовини (мезодермального походження) і мозкової (нейроектодермального генезу). Кора надниркових залоз синтезує кортикостероїди, хромафінні клітини мозкової частини – катехоламіни. Кожна надниркова залоза в нормі має масу близько 4 г як у чоловіків, так і у жінок. При гострому стресі або гіполіпідемії маса надниркових залоз може істотно зменшуватися. Навпаки, при тривалому стресі або хронічних захворюваннях спостерігається гіпертрофія і гіперплазія надниркових залоз зі збільшенням їх маси в 1,5–2 рази.

У **корі надниркової залози** синтезуються мінералокортикоїди, глюкокортикоїди і дегідроепіандростерон.

1. Мінералокортикоїди. Альдостерон – основний мінералокортикоїд.

2. Глюкокортикоїди. Основний глюкокортикоїд – кортизол (на його частку припадає 80 % усіх глюкокортикоїдів). Решта 20 % – кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол і 11-дезоксикортикостерон.

3. Дегідроепіандростерон. Подальші перетворення цього попередника андрогенів відбуваються поза наднирковими залозами.

**Катехолові аміни (КА)** (переважно адреналін) синтезують хромафінні клітини – основний клітинний елемент мозкової частини надниркових залоз і парагангліїв, розташованих за ходом великих артеріальних стовбурів. Адреналін та норадреналін викидаються в кров із хромафінних клітин при активації симпатичної НС. КА мають широкий спектр ефектів (впливають на глікогеноліз, ліполіз, глюконеогенез, на ССС). Вазоконстрикція, параметри скорочення серцевого м'язу і інші ефекти КА реалізуються через  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори на поверхні клітин-мішеней (ГМК, секреторні клітини, кардіоміоцити).

### Типові форми патології надниркових залоз

Типові форми патології надниркових залоз поділяються на дві великі групи: гіперфункціональні та гіпофункціональні стани (рис. 35).

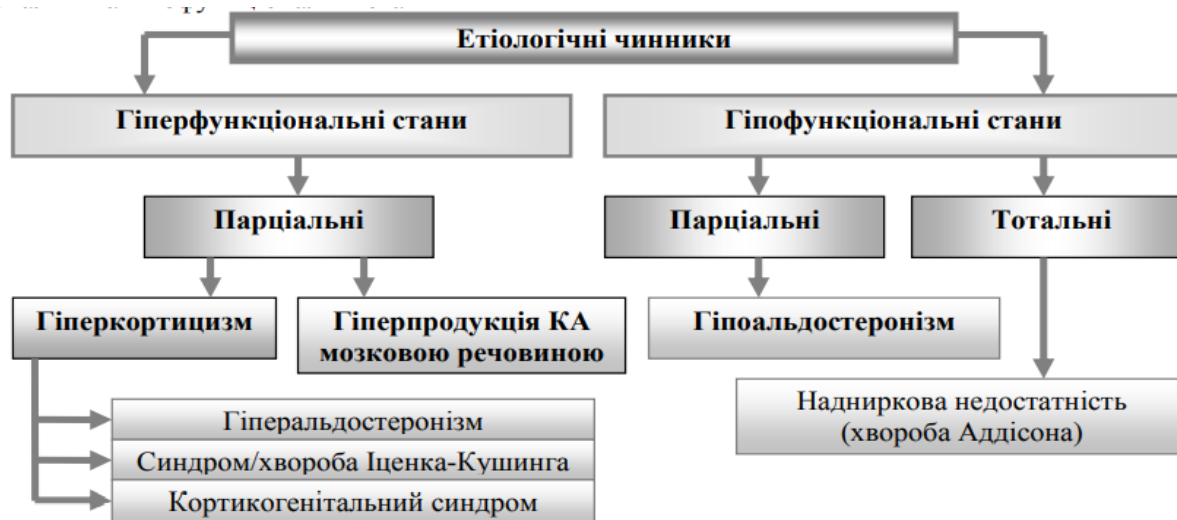


Рис. 35. Типові форми патології надниркових залоз

### Гіперальдостеронізм

Гіперальдостеронізм – загальна назва синдромів, що виникають внаслідок гіперсекреції або порушень обміну альдостерону і характеризуються наявністю набряків, гіпокаліємії і реноваскулярної артеріальної гіпертензії.

Синдром гіперальдостеронізму може бути *первинним* або *вторинним*. У деяких випадках розвивається псевдогіпоальдостеронізм.

#### Первинний гіперальдостеронізм

##### Причини

1. Альдостеронпродукуюча аденома клубочкової зони кори однієї з надниркових залоз.
2. Первинна гіперплазія клубочкової зони кори надниркових залоз.

При цих станах розвивається **синдром Конна** (близько 80 % усіх випадків первинного гіперальдостеронізму). Синдром Конна – розлад, що викликає надмірну секрецію альдостерону і характеризується головним болем, поліурією, слабкістю, АГ, гіпокаліємічним алкалозом, гіперволемією і зниженою активністю реніну.

### **Прояви і механізми**

1. Високий рівень альдостерону в крові в зв'язку з його гіперпродукцією в надниркових залозах.

2. Зниження вмісту (активності) реніну і ангіотензину II в плазмі крові, яке є результатом пригнічення активності ренін-ангіотензинової системи в умовах гіперальдостеронізму і гіперволемії, потенціює пригнічення синтезу і секреції реніну.

3. Гіпернатріємія і гіпокаліємія внаслідок активації реабсорбції  $\text{Na}^+$  і стимуляції екскреції  $\text{K}^+$  у канальцях нирок у результаті впливу на них надлишку альдостерону.

4. Артеріальна гіпертензія розвивається внаслідок збільшення  $[\text{Na}^+]$  в плазмі крові (гіперосмія), що обумовлює ланцюг наступних явищ: активація осморорецепторів і стимуляція секреції АДГ в гіпофізі; підвищення реабсорбції рідини в дистальних відділах канальців нирок, пропорційне гіперосмії; збільшення ОЦК у звуженому судинному руслі, збільшення серцевого викиду і підвищення АТ.

5. Зниження гостроти зору (іноді сліпота). Механізм: порушення кровопостачання сітківки ока у зв'язку зі змінами в її мікросудинах (потовщення стінки, мікроаневризми, підвищена звивистість) і розладами мікрогемодинаміки (уповільнення струму крові, ішемія).

6. Порушення функції нирок: гіпостенурія (через низький вміст  $\text{Na}^+$  в сечі), олігурія на початковому етапі хвороби (в зв'язку з підвищеною реабсорбцією  $\text{Na}^+$ ), поліурія і ніктурія на наступних етапах захворювання, протеїнурія. Зазначені зміни є результатом дистрофії епітелію ниркових канальців і гіпосенситизації рецепторів епітелію канальців нирок до АДГ внаслідок зниження рівня  $\text{K}^+$  в клітинах.

7. Розлади нервово-м'язової збудливості, парестезії, м'язова слабкість і гіпотонія, судоми, м'яві (нейрогенні) паралічі. Механізми: гіпернатріємія, збільшення рівня  $\text{Na}^+$  в міоцитах і нервових клітинах, гіпокаліємія, дефіцит  $\text{K}^+$  в клітинах, алкалоз. Зазначені відхилення призводять до порушень електрогенезу і дистрофічних змін.

### **Вторинний гіперальдостеронізм**

**Причини** – стани, що викликають зниження ОЦК і/або АТ. Це обумовлює активацію ренін-ангіотензинової системи і вторинно – гіперпродукцію альдостерону обома залозами. Найбільш часто до цього призводять СН, нефроз (з гіпоальбумінемією), гломерулонефрит, що супроводжується ішемією ниркової тканини, гідронефроз, нефросклероз, цироз печінки, поліурія.

**Наслідки гіперальдостеронізму.** Названі стани призводять до стимуляції синтезу реніну і утворенню ангіотензину (на відміну від первинного гіперальдостеронізму!).

**Прояви вторинного гіперальдостеронізму і їх механізми:** високий рівень альдостерону в крові, підвищена активність реніну плазми крові. Інші прояви аналогічні тим, які спостерігаються при первинному гіперальдостеронізмі.

### **Гіперкортизолізм**

Синдроми гіперкортизолізму (гіперкортицизму) виникають в результаті істотного збільшення рівня **глюкокортикоїдів** (в першу чергу – кортизолу) в крові.

### **Види і причини гіперкортизолізму (гіперкортицизму)**

1. Синдром Іценка–Кушинга, який характеризується високим рівнем кортизолу в крові при низькому вмісті в ній АКТГ. Обумовлений гіперпродукцією глюкокортикоїдів у пучковій зоні кори надниркових залоз.

2. Хвороба Іценка–Кушинга, що характеризується високим вмістом в крові АКТГ і глюкокортикоїдів.

3. Синдроми ектопічної (гетеротопної) гіперсекреції АКТГ.



4. Ятрогенний синдром Іценка–Кушинга, який розвивається при тривалому введенні в організм препаратів глюкокортикоїдів з лікувальною метою. При цьому, як правило, спостерігається гіпотрофія коркової речовини обох надниркових залоз.

#### **Основні прояви гіперкортизолізму (гіперкортицизму):**

1. **Артеріальна гіпертензія** виявляється в середньому у 75 % пацієнтів з гіперкортизолізмом. Причини: судинні та інші ефекти кортизолу (включаючи затримку натрію), збільшення вироблення альдостерону в корі надниркової залози і його рівня в крові (спостерігається при пухлинах, гіпертрофії і гіперплазії кори надниркових залоз з ураженням клубочкової і пучкової зон).

2. **Кушингоїдна зовнішність** спостерігається не менше ніж у 85–90 % пацієнтів. При надмірному утворенні жиру відбувається його перерозподіл з накопиченням у ділянці шиї («бізонів горб»), живота і грудей (при зменшенні жиру на кінцівках). Обличчя при цьому набуває округлої (місяцеподібної) форми.

3. **М'язова слабкість, гіподинамія** спостерігаються більш ніж у 80 % пацієнтів. Причини: гіпокаліємія, зменшення внутрішньоклітинного  $K^+$  і збільшення внутрішньоклітинного  $Na^+$ , зниження вмісту глюкози в м'язових волокнах (обумовлене контрінсулярним ефектом надлишку кортизолу), дистрофічні зміни скелетних м'язів. Механізми: порушення електрогенезу, розлади механізмів електромеханічного сполучення.

4. **Остеопороз** виявляється майже у 75 % хворих. Обумовлений підвищеним метаболізмом кістки й гальмівною дією кортизолу на синтез колагену і всмоктування кальцію. Механізми: збільшення катаболізму білків кісткової тканини, гальмування протеосинтезу в кістках, порушення фіксації  $Ca^{2+}$  білковою матрицею кістки.

5. **Гіперглікемія** і нерідко – ЦД виявляються відповідно приблизно у 75 і 20 % пацієнтів із гіперкортизолізмом. Причина: контрінсулярні ефекти надлишку кортизолу.

6. **Наявність червоно-багряних або фіолетових «смуг розтягнення»** – стрій на шкірі (частіше на животі, плечах, стегнах, молочних залозах). Спостерігається більш ніж у половини пацієнтів. Механізми утворення стрій:

– активація катаболізму білків і пригнічення протеосинтезу в шкірі, що веде до дефіциту в шкірі колагену, еластину та інших білків, які формують структури шкіри;

– просвічування в ділянці стрій мікросудин підшкірної клітковини, багрянний або фіолетовий колір стрій обумовлений застоєм венозної крові в мікросудинах клітковини.

7. **Зниження протиінфекційної стійкості організму.** У пацієнтів з гіперкортизолізмом часто розвиваються інфекційна патологія: пієлонефрити, цистити, гнійничкові ураження шкіри та ін. Причина: імунодепресія, викликана надлишком глюкокортикоїдів.

#### **Адреногенітальний синдром**

Адреногенітальний синдром – патологічний стан, обумовлений дисфункцією кори надниркових залоз (надмірною секрецією андрогенів), що проявляється ознаками вірилізації.

Практично всі випадки адреногенітального синдрому – вроджені. Синдром обумовлений недостатністю одного з ферментів, необхідних для синтезу кортизолу. Дефіцит кортизолу стимулює вироблення АКТГ, що призводить до гіперплазії кори надниркових залоз і надлишкової продукції АКТГ-залежних стероїдів, синтез яких при даній недостатності ферменту не порушений (в основному надниркових андрогенів – дегідроепіандростерону, андростендіону і тестостерону).

#### **Види адреногенітального синдрому**

**Природжений адреногенітальний синдром** зустрічається в 95 % випадків гіперплазії надниркових. Клінічні варіанти:

1. Вірильна форма – проста (неускладнена) вірилізуюча форма.

2. Сільвтрачаюча форма – вірилізм з гіпотензивним синдромом.

3. Гіпертензивна форма – вірилізм з гіпертензивним синдромом.

**Набутий адреногенітальний синдром.** Причина: андростерома – доброякісна або злоякісна пухлина, що розвинулася з аденоцитів сітчастої зони кори надниркової залози. Такі пухлини синтезують надмірну кількість андрогенів. Андростерома може розвинутися в будь-якому віці. Прояви набутого адреногенітального синдрому можуть відрізнятися від вроджених форм *нормальним або незначним підвищенням вмісту в крові АКТГ*.

### **Прояви адреногенітального синдрому**

#### **Загальні**

1. Вроджена вірилізація зовнішніх статевих органів у дівчаток (пенісоподібний клітор, мошонкоподібні великі статеві губи). Внутрішні статеві органи під впливом андрогенів не змінюються: матка і яєчники розвиваються, як правило, відповідно до вікових норм. Цю ознаку позначають також як жіночий псевдогермафродитизм, або вірилізм за гетеросексуальним типом. Причина: надлишок в організмі андрогенів, що викликають маскулінізацію зовнішніх геніталій.

2. Макросомія (збільшення маси і довжини тіла новонароджених). Спостерігається як у дівчаток, так і у хлопчиків. У перші роки життя хворі діти зростають швидше, ніж їх однолітки. Однак у 12–14 років епіфізарне зростання трубчастих кісток припиняється і такі діти залишаються низькорослими, непропорційної статури, із сильно розвиненою мускулатурою. Причина: анаболічний надлишок андрогенів.

3. Гірсутизм (зростання волосся на тілі за чоловічим типом) – рання ознака вірилізму, що може з'явитися у віці 2–5 років) у вигляді надмірного оволосіння на обличчі (вуса, борода), лобку, в пахвових западинах, на грудях, спині, кінцівках. Причина: гіперпродукція андрогенів і реалізація їх ефектів.

4. Маскулінізація – розвиток чоловічих вторинних статевих ознак у індивідів генетично жіночої статі. Це проявляється атрофією (гіпотрофією) молочних залоз і матки, різними порушеннями менструального циклу або відсутністю менструацій, статурою за чоловічим типом, низьким голосом, зміною поведінки (за «чоловічим типом»: поява владоловства, прагнення до лідерства, захоплення технікою, чоловічими видами розваг та ін.). Причина: високий рівень андрогенів в крові і їх дія на тканини і клітини-мішені.

5. Раннє несправжнє статеве дозрівання хлопчиків за ізосексуальним типом. Виявляється тимчасовим формуванням вторинних статевих ознак і зовнішніх статевих органів, зберіганням темпу розвитку статевих залоз, властивого даному віку (відсутність сперматогенезу) і зміною статури (низький зріст, занадто розвинена мускулатура, короткі м'язисті ноги – «дитина–Геркулес»).

**Прояви, властиві сільвтрачаючій формі.** Артеріальна гіпотензія – стійке зниження артеріального тиску нижче норми. Нерідко відзначаються колапси. Причини: гіпонатріємія, гіперкаліємія, гіповолемія, гіпогідратація організму внаслідок дефіциту альдостерону і його ефектів з регулювання водно-сольового обміну.

**Прояви, характерні для гіпертензивної форми.** АГ – стійке підвищення АТ вище норми. Причина: надлишок в крові мінералокортикоїду 11-дезоксикортикостерону при недостатності 11-гідроксилази.

#### **Гіперкатехоламінемія**

Гіперкатехоламінемія спостерігається при пухлинах із хромафінних клітин – феохромоцитомах, що розвиваються як ізольовано, так і при деяких формах сімейного поліендокринного аденоматозу.

**Гіпофункціональні стани надниркових залоз** позначають як «надниркова недостатність». Серед безлічі станів, що супроводжуються наднирковою недостатністю, найбільше клінічне значення мають: хвороба Аддісона, наднирковий криз, синдром Уотерхауза–Фрідеріксена, адренолейкодистрофія (поєднання лейкодистрофії і хвороби Аддісона), аутоімунний полігландулярний синдром, гіпоальдостеронізм.

## **Хронічна недостатність кори надниркових залоз**

**Хвороба Аддісона** – хронічна первинна недостатність кори надниркових залоз, виникає при двосторонньому ураженні надниркових залоз, що призводить до їх недостатності, тобто до зменшення (або припинення) секреції глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів. У 80 % випадків **причина хвороби Аддісона** – аутоагресивний процес, потім за частотою слідує туберкульоз. Як синдром хронічна недостатність кори надниркових залоз присутня при багатьох успадкованих захворюваннях.

Розрізняють *первинну, вторинну і ятрогенну форми* хвороби Аддісона.

1. Первинна форма (залозиста, надниркова) обумовлена ураженням надниркових залоз, що супроводжується загибеллю їх клітин (переважно коркової речовини) і дефіцитом кортикостероїдів. Причини первинної форми хвороби Аддісона: вроджена гіпоплазія, пухлини або їх метастази, інтоксикації, туберкульоз, амілоїдоз, вроджена недостатність ферментів синтезу стероїдів, імунна аутоагресія та ін.

2. Вторинна форма (центрогенна, гіпоталамо-гіпофізарна) викликана центрогенними розладами в системі нейроендокринної регуляції – ураженням гіпоталамуса і/або гіпофіза. Це супроводжується дефіцитом кортиколиберину і/або АКТГ.

3. Ятрогенна форма хвороби Аддісона є наслідком припинення введення в організм кортикостероїдів після тривалого їх застосування з лікувальною метою. Розвивається при цьому стан позначають як «синдром відміни кортикостероїдів» або ятрогенна недостатність надниркових залоз. Обумовлена пригніченням функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і атрофією кори надниркових залоз. Головним провокуючим фактором ятрогенної надниркової недостатності є стрес, особливо тривалий.

### **Основні прояви хронічної надниркової недостатності**

1. М'язова слабкість, стомлюваність. Механізми: дисбаланс іонів у біологічних рідинах і м'язах (зменшення  $\text{Na}^+$ , надлишок  $\text{K}^+$ ; порушення транслокації  $\text{Ca}^{2+}$  через плазматичну мембрану, мембрани саркоплазматичної мережі і мітохондрій у м'язах). Причини: недостатність альдостерону, гіпоглікемія, дефіцит глюкози в міоцитах, недостатність їх енергозабезпечення (недостатність глюкокортикоїдів), зменшення маси міоцитів, дистрофічні зміни в них (причина: недостатність анаболічного ефекту надниркових андрогенів).

2. Артеріальна гіпотензія.

3. Поліурія (через зниження реабсорбції рідини в нирок внаслідок гіпоальдостеронізму).

4. Гіпогідратація організму і гемоконцентрація. Причина цих проявів – зниження об'єму рідини в судинному руслі, що призводить до гіповолемії.

5. Порушення порожнинного і мембранного травлення, що нерідко призводить до розвитку синдрому мальабсорбції. Причини: недостатність секреції шлункового і кишкового соку, обумовлена порушеннями кровопостачання стінок шлунка і кишечника, а також дефіцитом кортикостероїдів, і профузні проноси. Механізми: екскреція надмірної кількості  $\text{Na}^+$  в просвіт кишечника в зв'язку з гіпоальдостеронізмом, підвищення осмолальності кишкового вмісту, що викликає транспорт рідини в кишечник і т. зв. осмотичний пронос. При цьому втрачається не тільки рідина, а й поживні речовини, що не всмокталися через стінку кишечника.

6. Гіпоглікемія (дефіцит глюкокортикоїдів, що призводять до гальмування глюко-неогенезу).

7. Гіперпігментація шкіри і СО характерна для первинної надниркової недостатності, при якій гіпофіз НЕ вражений. Механізм: підвищення (в умовах дефіциту кортизолу) секреції аденогіпофізом як АКТГ, так і меланоцитстимулюючого гормону.

8. Зменшення оволосіння тіла, особливо в пахвовій ділянці і на лобку. Причина: недостатність надниркових андрогенів.

## **Гостра недостатність кори надниркових залоз**

До гострої недостатності кори надниркових залоз відносяться гіпоадреналовий (наднирковий) криз і Аддісонів криз – ускладнення хвороби Аддісона.

### **Наднирковий криз**

#### **Причини:**

1. Руйнування обох надниркових залоз при травмі (наприклад, при автомобільній катастрофі, падінні з великої висоти, потраплянні під завали).
2. Двобічний крововилив у мозкову речовину і тканину кори надниркових залоз (наприклад, під час пологів, при передозуванні гепарину, гострому або блискавичному сепсисі). В останньому випадку говорять про **синдром Уотерхауса-Фрідеріксена**.
3. Видалення надниркової залози, ураженої гормонопродукуючою пухлиною. Недостатність розвивається в результаті гіпо- або атрофії кіркової речовини другої надниркової залози.

#### **Прояви гострої недостатності кори надниркових залоз**

1. Гостра гіпотензія. Причини: недостатність КА, дефіцит мінералокортикоїдів і гіповолемія, які призводять до зниження серцевого викиду, тонуусу судин і ОЦК.
2. Гіпогідратація організму. Причини: недостатність мінералокортикоїдів (зумовлює втрату організмом натрію і води), блювота (при важких інфекціях і інтоксикаціях).
3. Зростаюча недостатність кровообігу (центрального, органо-тканинного, мікрогемодинамічного). Причини: гостра СН, зниження тонуусу ГМК стінки артеріальних судин, зменшення ОЦК.

Кожна з названих змін сама по собі й особливо в сукупності нерідко призводить до колапсу і непритомності. Гостра важка недостатність кровообігу є головною причиною смерті більшості пацієнтів з гіпоадреналовим кризом.

**Гіпоальдостеронізм** є проявом парціальної надниркової недостатності.

**Прояви гіпоальдостеронізму:** м'язова слабкість, підвищена стомлюваність, артеріальна гіпотензія, брадикардія, гіпонатріємія, гіперкаліємія.

## **Патофізіологія щитоподібної залози**

### **Типові форми патології щитоподібної залози**

Численні захворювання ЩЗ, що характеризуються зміною рівня і/або ефектів йодовмісних гормонів, віднесені до двох груп: гіпертиреодні стани (гіпертиреози) і гіпотиреодні стани (гіпотиреози).

#### **Гіпертиреоз**

Гіпертиреодні стани (*гіпертиреози*) характеризуються надлишком ефектів йодовмісних гормонів в організмі. Ці стани нерідко називають також *тиреотоксикозами*, однак термін «*тиреотоксикоз*» зазвичай застосовують для позначення подібних, але все ж інших станів: різко вираженого гіпертиреозу і гіпертиреозу, спричиненого надлишком екзогенних тиреоїдних гормонів (в результаті неправильно розрахованої дози лікувальних препаратів).

#### **Причини гіпертиреозів**

Фактори викликають пошкодження на різних рівнях нейроендокринної регуляції (гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна система), синтезу, транспорту і реалізації дії тиреоїдних гормонів. У зв'язку з цим виділені причини *первинного*, *вторинного* і *третинного* гіпертиреозу.

#### **Причини первинного гіпертиреозу**

Фактори первинного гіпертиреозу вражають ЩЗ або ектопічну тиреоїдну тканину.

1. Зоб (збільшення маси і розмірів ЩЗ).
  - 1.1. Дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса) – найбільш часта причина гіпертиреозу.
  - 1.2. Вузловий токсичний зоб (хвороба Пламмера) – гіпертиреоз внаслідок автономно функціонуючої аденоми ЩЗ (в тому числі множинних аденом).
2. Тиреоїдит підгострий (хвороба Де Кервена). Супроводжується руйнуванням фолікулів залози і надходженням тиреоїдних гормонів у кров.

3. Т<sub>3</sub>- і Т<sub>4</sub>-секретуючі ектопічні пухлини (тератоми яєчника, метастази фолікулярного раку ЩЗ у різних органах).

4. Тиреотоксикоз, викликаний йодом (феномен «йод-Базедов»).

5. Передозування тиреоїдних гормонів, зазвичай внаслідок лікарської помилки або в результаті прийому гормонів з метою схуднення.

### **Причини вторинного гіпертиреозу**

Найбільш значимі причини вторинного гіпертиреозу – ТТГ-секретуюча аденома гіпофізу і селективна резистентність аденогіпофіза до гормонів ЩЗ (в крові істотно підвищені рівні Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub>, але через низьку чутливість і/або зменшення числа рецепторів до Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> у тиреотрофах аденогіпофіза не відбувається адаптивного зменшення синтезу ТТГ).

### **Причини третинного гіпертиреозу**

Причинні фактори третинного гіпертиреозу впливають на нейрони гіпоталамуса.

1. Невротичні стани, що супроводжуються надлишковим утворенням тироліберину.

2. Стани, що викликають тривалу активацію норадренергічних нейронів гіпоталамуса.

При цьому відбувається стимуляція синтезу Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> через спадні шляхи симпатичної НС.

### **Прояви гіпертиреозів**

Ознаки гіпертиреоїдних станів при різних клінічних формах подібні, хоча кожне захворювання, що супроводжується гіперпродукцією тиреоїдних гормонів, має специфіку. Крім того, особливості проявів певною мірою залежать від тяжкості та тривалості захворювання, а також від переважно ураженої фізіологічної системи, органа або тканини.

**Нервова система і ВНД:** підвищена нервова і психічна збудливість, емоційна неврівноваженість, нервозність, відчуття невмотивованого неспокою і страху, порушення концентрації і послідовності думок, підвищена нервово-м'язова збудливість.

### **Серцево-судинна система:**

1. Синдром «тиреотоксичне серце».

1.1. Порушення ритму серця (синусова тахікардія більше 130–150 уд/хв, миготлива аритмія, тріпотіння передсердь).

1.2. Гіперфункція і гіпертрофія міокарда (при тривалому перебігу тиреотоксикозу), які нерідко поєднуються з дрібновогнищевим кардіосклерозом.

1.3. СН (з відносно високим серцевим викидом внаслідок тахікардії).

2. Збільшення лінійної і об'ємної швидкості кровотоку.

3. Підвищення систолічного АТ (обумовлено високим серцевим викидом).

4. Зниження діастолічного АТ. Викликано компенсаторним розширенням резистивних судин (у відповідь на підвищення серцевого викиду).

### **Система травлення**

1. Зміна апетиту.

1.1. Підвищення у багатьох молодих пацієнтів. Обумовлена активацією окисних процесів, зростанням основного обміну і теплопродукції.

1.2. Зниження аж до анорексії. Нерідко спостерігається у літніх пацієнтів.

2. Порушення травлення в шлунку і кишечнику: посилення перистальтики шлунка і кишечника, часті випорожнення, порушення жовчоутворення і жовчовиділення.

Зазначені зміни (поряд з іншими фізіологічними і метаболічними ефектами підвищеного рівня тиреоїдних гормонів) призводять до схуднення.

**Офтальмологічна симптоматика.** Відноситься до числа патогномонічних для гіпертиреозу. Однак може зустрічатися також у деяких пацієнтів з гіпотиреозом (наприклад, при хронічному аутоімунному тиреоїдиті Хасімото).

1. *Офтальмопатія Грейвса.* Виявляється більш ніж у 45 % пацієнтів. В основі патогенезу офтальмопатії лежать реакції імунної аутоагресії. Прояви:

1.1. Екзофтальм – зміщення очного яблука вперед. Причини: набряк ретроорбітальної клітковини, лімфоцитарна інфільтрація тканин очниці (серед лімфоцитів вияв-

ляються безліч CD8+- клітин – Т-кілери і CD4+-клітин – Т-хелпери), мукоїдний набряк, фіброз і дегенерація окорухових м'язів (ці зміни, крім екзофтальм, викликають диплопію – двоїння предметів при погляді на них, а також обмеження рухливості очного яблука).

1.2. Сухість, ерозії і виразки рогівки ока. Причини: порушення змикання повік у зв'язку з їх набряком і екзофтальмом, розлади утворення і відтоку слізної рідини.

1.3. Сльозотеча, різь в очах, світлобоязнь. Є результатом зміненої рогівки ока і кератиту, описаних вище.

1.4. Сліпота. Причини: здавлювання зорового нерва набряклою тканиною, дистрофічні зміни в зоровому нерві, кератит.

2. *Симптом Дальримпля* (широке розкриття очних щілин і поява смужки склери між верхньою повікою і райдужкою ока).

3. *Симптом Кохера–Грефе* (відставання верхньої повіки від руху очного яблука при погляді вниз).

4. *Симптом Штельвага* (рідке миготіння).

Описані симптоми надають обличчю характерного виразу переляку, а фіксація погляду імітує «гнівний погляд».

### ***Метаболізм при гіпертиреозі***

1. Підвищення основного обміну і теплопродукції. Це супроводжується пітливістю і поганою переносимістю тепла.

2. Негативний азотистий баланс, збільшення рівня залишкового азоту в крові і сечі.

3. Посилення катаболізму білків (у зв'язку з активацією протеаз), яке поєднується з посиленням глюконеогенезу за участю амінокислот.

4. Підвищена мобілізація жиру з депо, активація ліполізу і окислення його продуктів.

5. Активація обміну холестерину (синтезу, утилізації тканинами, транспорту в гепатоцити).

6. Посилення глікогенолізу і гальмування глюконеогенезу, який поєднується з підвищеною адсорбцією вуглеводів у кишечнику. В цілому, це призводить до гіперглікемії, яка потенціюється в зв'язку з активацією симпатoadреналової системи.

### ***Опорно-руховий апарат при гіпертиреозі***

Тиреотоксична міопатія. Характеризується слабкістю, гіпотрофією м'язів, дистрофічними змінами в них. Це обумовлює труднощі при тривалій ході, перенесенням важких предметів, підйомі по сходах. Іноді розвивається тимчасовий (через кілька годин або діб) «тиреотоксичний м'язовий параліч».

Остеопороз – розрідження кісткової тканини. Резорбція кісткової тканини домінує над її утворенням. Це, як правило, супроводжується гіперкальціємією і кальціурією.

### ***Шкіра і підшкірна клітковина при гіпертиреозі***

Шкіра тепла, волога, особливо на долонях. Істотною мірою це пов'язано з підвищенням основного обміну, теплопродукції і пітливістю.

2. Претібіальна мікседема – одно- або двобічний локальний слизовий набряк м'яких тканин передньої поверхні гомілок. Характеризується потовщенням (набряк), гіперпігментацією шкіри з контурованими волосяними фолікулами (вид апельсинової шкірки).

### ***Тиреоїдні гормони і ТТГ при гіпертиреозі***

1. Загальні і вільні фракції  $T_3$  і  $T_4$  підвищені (за рідкісним винятком, коли є патологічно висока чутливість тканин до  $T_3$  і  $T_4$ ).

2. ТТГ:

1) вміст значно знижений при первинному гіпертиреозі;

2) вміст підвищений (у поєднанні з високою концентрацією  $T_3$  і  $T_4$ ) при вторинному (гіпофізарному) і третинному (гіпоталамічному) тиреотоксикозі.

3. Поглинання радіоактивного йоду ШЦЗ:

1) підвищене при посиленому утворенні тиреоїдних гормонів (тобто при первинному, вторинному і третинному гіпертиреозі);

2) знижене при введенні надлишку тиреоїдних гормонів в організм і при їх надходженні в кров під час розпаду тканини залози (наприклад, при тиреоїдах або пухлині).

### **Тиреоспецифічні Ig при гіпертиреозі**

У крові пацієнтів з хворобою Грейвса виявляються АТ до різних Аг ЩЗ:

- 1) тиреостимулюючі Ig-маркери дифузного токсичного зоба;
- 2) Ig до Аг тиреоцитів (до білків мікросом, йодидпероксидази).

**Тиреотоксичний криз** – найбільш важкий прояв (ускладнення) тиреотоксикозу. Характеризується прогресуючим («вибухоподібним») посиленням перебігу гіпертиреозу (рис. 36).



**Рис. 36.** Основні прояви тиреотоксичного кризу

**Найчастіші причини:** травми і хірургічні втручання (нерідко навіть видалення зуба), стресові ситуації, інфекційні хвороби та/або інтоксикації, фізичне перенапруження, пологи.

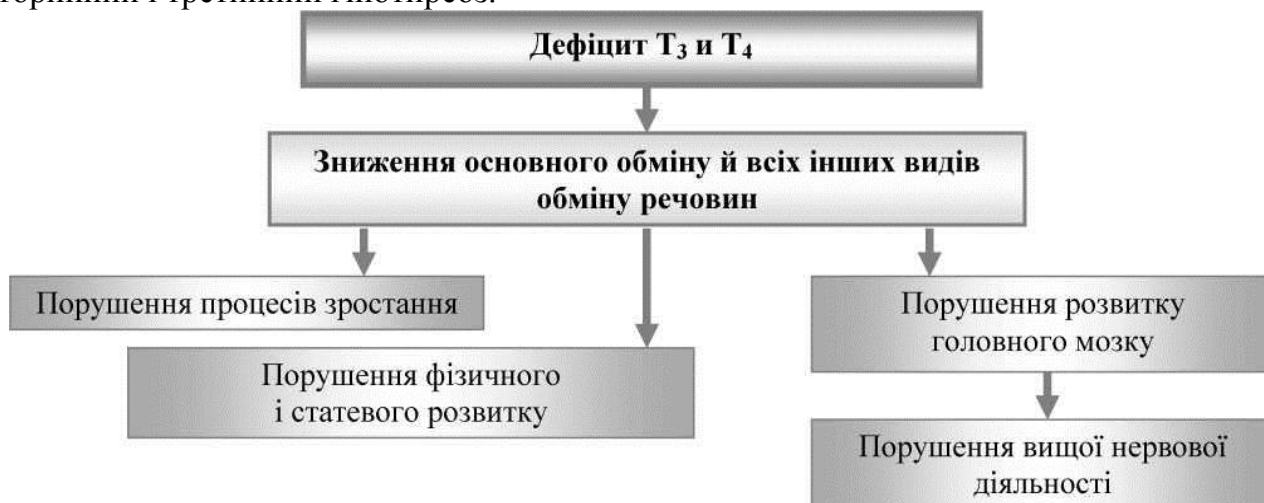
### **Головні ланки патогенезу тиреотоксичного кризу**

1. Гостре і значне збільшення вмісту в крові тиреоїдних гормонів.
2. Зростаюча гостра надниркова недостатність (як результат стрес-реакції, що супроводжує тиреотоксичний криз).
3. Надлишкова активація САС. Призводить до гіперкатехоламінемії і реалізації її цитотоксичних ефектів.

**Результат** тиреотоксичного кризу залежить від своєчасності його діагностики та ефективності лікування. Летальність при ньому досягає 60 %.

### **Гіпотиреоз**

Гіпотиреоз – стан, обумовлений недостатньою секрецією тиреоїдних гормонів ЩЗ (рис. 37). Частота гіпотиреозу: до 10 випадків на 1000 у загальній популяції. Переважний вік – старше 40 років. Переважаюча стать – жіноча (7,5 : 1). Розрізняють первинний, вторинний і третинний гіпотиреоз.



**Рис. 37.** Патогенез гіпотиреозу

**Первинний гіпотиреоз** (90 % випадків гіпотиреозу) пов'язаний із безпосереднім ураженням ЩЗ і супроводжується підвищенням рівня ТТГ.

**Вторинний гіпотиреоз** пов'язаний із порушенням регуляції ЩЗ боку гіпофіза (гіпофізарний гіпотиреоз, обумовлений зниженням вироблення ТТГ).

**Третинний гіпотиреоз** пов'язаний із порушенням регуляції з боку гіпоталамуса (гіпоталамічний гіпотиреоз, пов'язаний зі зниженням продукції відповідного рилізінг-фактора).

Причини первинного гіпотиреозу: дефекти ембріонального розвитку (аплазія і гіпоплазія ЩЗ), ферментопатії з боку ферментів біосинтезу і йодування тиреоїдних гормонів, наслідки запалення (тиреоїдиту), дія антитиреоїдних антитіл (аутоімунний тиреоїдит Хасімото) як результат гіпертиреозу (базедової хвороби), післяопераційний (при надмірному видаленні тканини ЩЗ при операції з приводу гіпертиреозу), введення радіоактивного йоду, вибірково поглинається і руйнує тканину ЩЗ, дія рентгенівських променів, тиреостатиків, недостатність йоду у довкіллі (гіпотиреоїдний ендемічний зоб).

#### Причини ендемічного зоба

1. Дефіцит йоду у воді та їжі. Спостерігається на певних територіях.

2. Надлишок у середовищі існування (воді, продуктах харчування) речовин, що гальмують або блокують синтез тиреоїдних гормонів. Ці речовини називають тиреостатичними. До них відносяться похідні тіоурацилу, тіосечовини, тіоціанати, роданіти.

3. Дефіцит в організмі ряду мікроелементів, необхідних для синтезу і реалізації ефектів йодовмісних тиреоїдних гормонів. До найбільш важливих з них відносять кобальт, молібден, цинк і мідь.

Причини вторинного і третинного гіпотиреозу: травми ЦНС, ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи (травми, пухлини, запалення, деструктивні процеси).

#### **Вроджений гіпотиреоз у дітей раннього віку**

Характерні наступні прояви, виразність яких залежить від віку дитини, в якому діагностовано гіпотиреоз, і своєчасного початку лікування.

1. Відставання фізичного розвитку як в період новонародженості, так і у наступних етапах життя.

2. Малий зріст (нерідко – карликовий).

3. Грубі риси обличчя (що обумовлено набряком м'яких тканин)

4. Великий язик (часто він не вміщається у роті).

5. Широкий плоский («квадратний») ніс із западанням його спинки.

6. Далеко розставлені очі (очний гіпертелоризм).

7. Великий живіт (нерідко з наявністю пупкової грижі).

8. Затримка зросту і зміни зубів.

9. Тривале незарощення тім'ячка черепа.

10. Порушення психічного розвитку (більш-менш виражене порушення інтелекту, аж до ідіотії, а у дітей старшого віку – погана успішність в школі).

**Мікседема** – важка форма гіпотиреозу, що розвивається, як правило, у дорослих і підлітків.

**Характерною ознакою** мікседеми є слизовий набряк шкіри і підшкірної клітковини, при якому відсутня ямка при натисканні.

Ініціальна ланка патогенезу – недостатність ефектів тиреоїдних гормонів, частіше в результаті первинного гіпотиреозу (близько 95 % випадків).

#### **Прояви гіпотиреозу і їх механізми**

Зазначені нижче ознаки характерні для всіх різновидів гіпотиреозу. Однак їх комбінація і виразність у конкретних пацієнтів можуть бути різними.

**Нервова система і вища нервова діяльність.** Недостатність ефектів тиреоїдних гормонів гальмує диференціювання нервових структур і ВНС, особливо у дітей. У зв'язку з цим розвиваються гіпотиреоїдна енцефалопатія (характеризується зниженням інтелекту, психічної активності, уповільненням мислення і мовлення, загальмованістю, сонливістю,



повільністю, порушеннями пам'яті, частими депресивними станами і гіпорексией), парестезії, атаксія мозочка, зниження тонуусу САС (обумовлює, крім іншого, зниження моторики ШКТ, запори і зменшення потовиділення).

### **Серцево-судинна система**

1. Брадикардія, зниження серцевого викиду, СН.
2. Кардіомегалія за рахунок дилатації порожнин серця в зв'язку зі зниженням скорочувальної функції міокарда (викликано дистрофічними змінами в міокарді в зв'язку з недостатністю метаболічних ефектів тиреоїдних гормонів), скупчення рідини в порожнині перикарду (є результатом СН).
3. Біль у серці (кардіалгія), обумовлений недостатністю коронарного кровотоку і порушеннями обміну речовин в міокарді.
4. Зниження лінійної і об'ємної швидкості кровотоку.
5. Порушення мікрогемодинаміки в тканинах, викликані, в основному, СН.

### **ШКТ при гіпотиреозі**

1. Зниження апетиту, нерідко нудота.
2. Порушення травлення внаслідок гіпоацидного гастриту, гіпотонії і гіпокінезії кишечника і жовчних шляхів (призводять до розладів порожнинного і мембранного травлення, частих закрепів, іноді формується кишкова непрохідність).

### **Нирки і сечовивідні шляхи**

1. Зниження екскреторної функції, викликане зменшенням обсягу перфузії нирок кров'ю і як наслідок – фільтраційного тиску, а також гіпонатріємією.
2. Інфікування сечовивідних шляхів, обумовлене їх м'язовою гіпотонією, гіпокінезією і як наслідок – уповільненням відтоку сечі. У цих умовах, як правило, розвиваються інфекційні уретрити, цистити, запалення сечоводів і мисок нирок.

### **Метаболізм при гіпотиреозі**

1. Зниження інтенсивності окислювальних процесів і основного обміну. Це супроводжується падінням теплопродукції і гіпотермією, що проявляється у пацієнтів зябкістю навіть при нормальній температурі повітря.
2. Гальмування процесів протеосинтезу, яке поєднується з активацією протеолізу.
3. Розвиток гіперліпопротеїнемії з підвищенням вмісту в крові холестерину і тригліцеридів (що сприяє прогресуванню атеросклерозу). Зазначені зміни значною мірою зумовлені зниженням активності ферментів.
4. Гіпоглікемія внаслідок зниження інтенсивності всмоктування глюкози в кишечнику і порушення мобілізації глікогену в гепатоцитах (викликана пригніченням фосфорилази).
5. Накопичення надлишку кислих глікозаміногліканів у шкірі, підшкірній клітковині, серці, легенях, нирках, а також у рідині серозних порожнин.
6. Збільшення вмісту в клітинах й інтерстиціальній рідині  $\text{Na}^+$ .
7. Підвищення вмісту рідини в тканинах.

Три останні зміни лежать в основі розвитку особливого набряку, характерного для гіпотиреозу – **мікседеми**.

### **Шкіра, її похідні, підшкірна клітковина, СО, серозні порожнини**

#### **Причини розвитку мікседеми**

1. Значне підвищення гідрофільності сполучної тканини внаслідок збільшення вмісту в ній глюкоуронової і хондроїтинсульфатної кислот і накопичення в клітинах і міжклітинній рідині  $\text{Na}^+$  (цьому сприяє зниження вироблення передсердного натрійуретичного фактора).
2. Затримка рідини в організмі в зв'язку з підвищенням ефектів АДГ в умовах зниженого рівня Т3 і Т4.
3. Зв'язування великої кількості рідини тканинним колоїдом з утворенням муцину – слизоподібної сполуки.
4. Накопичення муцину призводить до потовщення шкіри і підшкірної клітковини. У зв'язку з цим шкіра не збирається в складки. Поверхня її суха, лущиться, холодна, бліда

з жовтуватим відтінком (внаслідок накопичення каротину, перетворення якого на вітамін А в печінці загальмовано).

5. Утворення надлишку муцину в органах призводить до збільшення їх розмірів, порушень мікроциркуляції крові в них і розвитку дистрофічних процесів.

6. Набряклість обличчя, огрубіння його рис, гіпомімічність (маскоподібність), набряк періорбітальної клітковини.

7. Ламкість волосся, легке їх випадання, крихкість нігтів. Обумовлені дистрофічними змінами в шкірі, підшкірній клітковині, порушенням їх кровопостачання.

8. Набряклість голосових зв'язок. Язик збільшений, на бічних поверхнях його видно відбитки зубів. У результаті з'являється низький, грубий голос; нечітка, утруднена мова.

9. Асептичний полісерозит виявляється накопиченням надлишку серозної рідини в порожнинах перикарда (черевної, грудної) та ін. Механізм: генералізована реакція імунної аутоагресії по відношенню до Ат серозних оболонок.

### ***Опорно-руховий апарат***

1. Розвиток міопатії. Вона проявляється міалгіями, зниженням м'язової сили, підвищеною стомлюваністю. Зазначені зміни є прямим наслідком випадання ефектів Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> у м'язовій тканині.

2. Ураження суглобів. Вони характеризуються болями в суглобах (артралгія), дегенеративно-деструктивними змінами суглобових поверхонь (артрозами).

### ***Зростання організму при мікседемі***

У дітей виявляється затримка зростання в результаті дефіциту Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub>, а також недостатнього вмісту і/або ефектів СТГ.

### ***Вміст гормонів у крові***

1. Загальні і вільні фракції Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> знижені. Виняток становить постзалоцистий (рецепторний) варіант гіпотиреозу. При ньому рівень тиреоїдних гормонів знаходиться в межах норми, але чутливість тканин до них значно знижена.

2. Рівень ТТГ.

2.1. Підвищений при первинному гіпотиреозі.

2.2. Знижений при вторинному (гіпофізарному і гіпоталамічному) гіпотиреозі.

2.3. Може бути нормальним або дещо підвищеним при зниженні чутливості тирочитів до ТТГ.

3. Проба зі введенням до організму екзогенного тироліберину.

3.1. При первинному гіпотиреозі позитивна (секреторна реакція аденогіпофіза на тироліберин не порушена).

3.2. При гіпофізарному гіпотиреозі негативна (відсутня або істотно знижена).

3.3. При гіпоталамічному гіпотиреозі приріст концентрації ТТГ значно зростає в часі і досягає максимуму більш ніж через 60–80 хв (в нормі до 30 хв).

**Гіпотиреоїдна (мікседематозна) кома** – вкрай важкий, нерідко смертельний прояв гіпотиреозу (летальність при ній досягає 75 %). Є кінцевим етапом будь-якого різновиду гіпотиреозу при неправильному або відсутньому лікуванні.

**Провокуючі фактори:** переохолодження, НК будь-якого генезу, гострі інфекції, інтоксикації, стресові ситуації, кровотечі, стани, що призводять до гіпоглікемії і/або гіпоксії.

### ***Прояви та їх механізми***

1. Значна брадикардія, обумовлена недостатністю кардіостимулюючої дії Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> в умовах їх низької концентрації і зниженням кардіотропних ефектів КА.

2. Виражена артеріальна гіпотензія, аж до колапсу.

3. Дихальна недостатність при гіпотиреоїдній комі, викликана:

– зниженням альвеолярної вентиляції (в результаті зменшення збудливості дихального центру, порушення прохідності дихальних шляхів через набряк їх стінок);

– зменшенням легеневого кровотоку (у зв'язку з недостатністю кровообігу);

– утрудненням дифузії газів через аерогематичну мембрану внаслідок набряку.

4. Зростаючі гіпоксія і ацидоз при гіпотиреоїдній комі, обумовлені:
  - дихальною недостатністю;
  - недостатністю кровообігу;
  - анемією (часто розвивається при гіпотиреозі в результаті порушення всмоктування в ШКТ вітаміну В12, фолієвої кислоти, заліза; розвитку аутоагресивних імунних реакцій; розладів кровотворення);
  - порушенням аеробного обміну речовин;
  - зниженням функції нирок щодо компенсації зрушень КОС.
5. Ниркова недостатність (результат порушення кровообігу).
6. Прогресуюча гіпотермія, викликана зростаючим зниженням ефективності екзотермічних реакцій організму. У зв'язку з цим кому нерідко називають гіпотермічною.
7. Пригнічення свідомості, аж до повної її втрати.

### **Патофізіологія паращитоподібних залоз**

Чотири невеликі паращитоподібні залози (ПЩЗ) розташовані на задній поверхні і під капсулою ЩЗ. **Функція залози** – синтез і секреція  $\text{Ca}^{2+}$ -регулюючого пептидного паратиреоїдного гормону (ПТГ), який разом із кальцитоніном, катакальцином, вітаміном D регулює обмін кальцію і фосфатів.

### **Типові форми патології паращитоподібних залоз**

Різні захворювання, зумовлені зміною рівня і/або ефектів ПТГ, можна розглянути як гіперпаратиреоїдні (гіперпаратиреоз) або гіпопаратиреоїдні (гіпопаратиреоз) стани.

#### **Гіперпаратиреоз**

Гіперпаратиреози характеризуються підвищенням вмісту ПТГ у сироватці крові і/або збільшенням ефектів ПТГ.

Розрізняють первинні (залозисті), вторинні (гіперкальціємічні) та третинні гіперпаратиреози, а також псевдогіперпаратиреоз.

**Первинний гіперпаратиреоз** – патологія самих ПЩЗ.

**Причини:** автономно функціонуюча аденома (або кілька аденом, спостерігається в 75–80 % випадків первинного гіперпаратиреозу), первинна гіперплазія залоз (10–15 % пацієнтів із гіперпаратиреоїдизмом), карцинома ПЗ (менше 5 % випадків).

**Вторинний гіперпаратиреоз** обумовлений тривалою гіпокальціємією, як правило, в поєднанні з гіперфосфатемією і вторинним розвитком гіперфункції і гіперплазії ПЩЗ.

#### **Причини:**

I. Патологія нирок, що призводить до гіпокальціємії (найбільш часта причина).

1. Хронічна ниркова недостатність, яка супроводжується зниженням екскреції фосфатів і розвитком гіперфосфатемії. Це призводить до зниження рівня  $\text{Ca}^{2+}$  в крові і стимуляції функції ПЩЗ.

2. Тубулопатії і нирковий рахіт.

II. Патологія кишечника.

1. Синдром мальабсорбції, що супроводжується порушенням всмоктування кальцію в кишечнику.

2. Стеаторея – підвищене виведення із калом жиру, жирних кислот, їх з'єднань, а також пов'язаних з ними солей кальцію.

III. Патологія кісткової тканини. 1. Остеомаляція – розм'якшення кісток і деформація їх у зв'язку з дефіцитом в них солей кальцію і фосфорної кислоти.

2. Остеодистрофія (хвороба Педжета), що характеризується резорбцією кісткової тканини, дефіцитом в ній кальцію, деформацією кісток.

IV. Гіповітаміноз D.

**Третинний гіперпаратиреоз.** Причина: тривалий перебіг вторинного гіперпаратиреозу. Останній призводить до розвитку аденоми (або аденом), що набуває властивості автономного функціонування і гіперпродукції ПТГ. У цих умовах руйнується зворотний зв'язок між рівнем  $\text{Ca}^{2+}$  в крові і секрецією ПТГ.

## **Прояви гіперпаратиреозу**

### **I. Зміни кісткової тканини**

1. Остеопороз – генералізоване зменшення обсягу і щільності кісткової тканини, в т. ч. в результаті втрати солей кальцію.

2. Деформація кісток. Є результатом остеопорозу. Кістки зігнуті і сплюснені. Найбільше деформуються стегнові і тазові кістки, груднина, ребра, грудні і поперекові хребці.

3. Множинні переломи кісток. Зазвичай переломи відбуваються в трубчастих кістках, ребрах, хребцях.

4. Розхитування і випадання зубів. Є наслідком остеопорозу щелеп і утворення в них кіст.

**II. Зміни у нирках.** Обумовлені **гіперкальціємією** і підвищеним виведенням кальцію з сечею. Це супроводжується пошкодженням епітелію ниркових каналців, порушенням їх екскреторної функції і проявляється поліурією, вторинною полідипсією, нефро- і уролітіазом.

2. Поліурія – значне збільшення добового діурезу. Причини:

– підвищена екскреція кальцію з сечею; крім стимуляції осмотичного діурезу, надлишок кальцію пошкоджує епітелій ниркових каналців, це потенціює поліурію, вже незалежну від екскреції  $\text{Ca}^{2+}$ ;

– порушення реабсорбції води в нирках, обумовлене дистрофічними і структурними змінами в клітинах каналців нирок;

– зниження чутливості каналцевого епітелію до АДГ, що є наслідком підвищеної концентрації в крові ПТГ.

2. Вторинна полідипсія, обумовлена втратою значної кількості рідини з сечею і гіперосмією (в результаті гіперкальціємії).

3. Утворення множинних каменів в тканини нирки і/або сечовивідних шляхах (нефро- і уролітіаз відповідно). Зустрічається у 20–25 % пацієнтів. Крім того, солі кальцію можуть відкладатися в паренхімі нирок, призводячи до нефрокальцинозу. Причини: гіперкальціємія і гіперкальціурія.

В цілому, сукупність зазначених змін у нирках нерідко призводить до розвитку прогресуючої ниркової недостатності й уремії.

### **III. Нервово-м'язові розлади при гіперпаратиреозі**

1. М'язова слабкість (міастенія) і в зв'язку з цим швидка фізична стомлюваність.

2. Болі в окремих групах м'язів (міалгія), частіше в нижніх кінцівках. У пацієнтів розвивається «качина хода» («перевалювання» з однієї ноги на іншу), плоскостопість.

Обидві зміни є результатом гіперкальціємії і збільшення вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  в позаклітинному середовищі.

### **IV. Шлунково-кишкові розлади при гіперпаратиреозі**

1. Причини: розлад кровопостачання і трофіки стінки ШКТ у результаті кальцифікації стінок судин і розладів мікрогемодинаміки та обміну речовин в стінках шлунка і кишечника.

2. Прояви: виразкова хвороба (переважно ДПК), гастрити, ентероколіти (нерідко зі множинними ерозіями і виразками), порушення апетиту, нудота, блювання.

### **V. Серцево-судинні розлади при гіперпаратиреозі**

1. Ознаки стенозу і/або недостатності аортального і/або мітрального клапанів. Причина: кальцифікація стулок клапанів і їх деформація.

2. АГ, зазвичай ниркового генезу. Причини: активація РААС, включення ренопривного механізму в зв'язку з нефрокальцинозом і нефросклерозом (призводять до зменшення маси ниркової тканини і утворення в ній вазодепресорних кінінів).

3. Серцева недостатність.

**VI. Порушення ВНД:** швидка психічна виснаженість (психастенія), підвищена дратівливість, плаксивість, депресивні стани, що змінюються психічним збудженням, порушення сну, сонливість вдень.

**VII. Гіперпаратиреїдний гіперкальціємічний криз:** – найбільш важкий прояв (ускладнення) гіперпаратиреозу, загрозливий для життя пацієнта. Летальність сягає 50 %.

**Причини:** стани, які призводять до підвищення рівня  $\text{Ca}^{2+}$  в крові: переломи кісток, збагачена кальцієм їжа, гіпогідратація, прийом лужних речовин, антацидних і кальцій-вміщуючих ЛЗ, інфекції та інтоксикації.

**Ініціальні патогенетичні фактори:** гостре значне підвищення  $\text{Ca}^{2+}$  крові до 3,5–5 ммоль/л (14–20 мг %) і вище, зниження вмісту фосфатів,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  у сироватці крові.

**Прояви:**

1. Гострі шлунково-кишкові розлади: нудота, блювання, діарея, спрага, болі в животі.
2. Ниркова недостатність з розвитком уремії і коми.
3. Прогресуючі порушення психіки.
4. Недостатність кровообігу, аж до колапсу.

**Гіпопаратиреоз**

Гіпопаратиреїдні стани (гіпопаратиреоз, гіпопаратиреїдизм, недостатність ПЩЗ) характеризуються зниженням вмісту в крові і/або виразності ефектів ПТГ в організмі.

Розрізняють гіпопаратиреоз залозистий і позазалозистий (псевдогіпопаратиреоз).

**Первинний (залозистий) гіпопаратиреоз** обумовлений відсутністю, пошкодженням або видаленням ПЩЗ. Причини: природжена відсутність або недорозвинення залоз, імунна аутоагресія (аутоімунний тиреоїдит), хірургічне видалення або пошкодження залоз, порушення кровообігу і/або іннервації залоз, пошкодження залоз хімічними, фізичними або біологічними факторами.

**Позазалозистий (периферичний) гіпопаратиреоз** називають також **псевдогіпопаратиреозом**. Псевдогіпопаратиреоз (наприклад, хвороба Олбрайта) – успадковане захворювання, що характеризується резистентністю органів-мішеней до ПТГ.

**Прояви гіпопаратиреозу**

**1. Гіпокальціємія.** Гіпокальціємія поєднується з гіперфосфатемією. Причини: порушення абсорбції  $\text{Ca}^{2+}$  в кишечнику, гальмування мобілізації  $\text{Ca}^{2+}$  з кісток, зменшення реабсорбції  $\text{Ca}^{2+}$  в канальцях нирок, дефіцит активної форми вітаміну  $\text{D}_3$  (холекальциферолу).

**Наслідки:**

1. Розлад трансмембранного розподілу і співвідношення кальцій/фосфат, натрій/калій між цитоплазмою і інтерстицієм.
2. Зменшення вмісту  $\text{Mg}^{2+}$  у міжклітинній рідині і крові (гіпомагніємія). Це потенціє транспорт  $\text{Na}^+$  в клітини і вихід з них  $\text{K}^+$ .
3. Порушення електрогенезу збудливих структур.
4. Генералізоване підвищення збудливості нервових і м'язових клітин, формування стану «судомної готовності», розвиток тетануса і судом.

**2. Підвищення нервово-м'язової збудливості, тетанус і судоми при гіпопаратиреозі.**

• **Тетанус** – стан тривалого скорочення, максимального напруження м'язів, зазвичай – симетричних груп (флексорів кінцівок), у важких випадках – м'язів обличчя. Виникає в зв'язку з високою частотою імпульсів збудження, що надходять до м'яза по нервових волокнах. За цих умов розслаблення м'язових волокон немає. Спостерігається приблизно у 90 % хворих.

• **Судоми** – мимовільні скорочення груп м'язів, що змінюються їх розслабленням (клонічні судоми), або скорочення протягом тривалого часу (тонічні судоми). Супроводжуються сильним болем і спостерігаються більше, ніж у 50 % пацієнтів. Судоми певних груп м'язів призводять до характерних наслідків.

**3. Розлади функцій органів, тканин і їх фізіологічних систем**

• **Нервово-психічні розлади.** Розвиток епілептиформних епізодів, нейрогенних порушень чутливості і рухів внаслідок кальцифікації структур мозку (частіше – дієнцефальної ділянки, базальних гангліїв, мозочка) і набряку мозку (спостерігається при тривалих нападах тетанії в зв'язку з порушенням мозкового кровообігу, розвитком гіпоксії, розладами

обміну іонів і рідини). Підвищена нервова збудливість (поєднується з високою м'язовою збудливістю), що виявляється позитивними симптомами Хвостека і Труссо. Психічні розлади спостерігаються при тривалій і вираженій гіпокальціємії. Виявляються безсонням, депресією, нападами туги, розвитком невротичних станів.

- *Розлади кровообігу при гіпопаратиреозі* характеризуються порушенням центральної і органотканинної гемодинаміки, а також мікрогемодинаміки внаслідок зміни серцевого викиду, коливань тону артерій, змін ОЦК. Зазначені показники змінюються по-різному залежно від домінування симпатoadреналової або парасимпатичної системи. У кожного пацієнта вони можуть коливатися (аж до альтернативних змін) як при різних епізодах тетанії і судом, так і в період між нападами. Так, тахікардія і АГ можуть змінитися брадикардією і артеріальною гіпотензією й колапсом.

- *Порушення дихання* проявляються альвеолярною гіповентиляцією, іноді ознаками асфіксії (при ларингоспазмі, бронхоспазмі).

- *Розлади функцій травлення* характеризуються порушеннями ковтання, ознаками пілороспазму, блюванням, болем у животі, запорами, які змінюються проносами. Спостерігаються зазвичай при явищах тетанії. Причини: спазм м'язів ШКТ і порушення збалансованості симпатичних і парасимпатичних впливів на органи травлення. Переважання тих чи інших може змінюватися в одного і того ж пацієнта.

- *Порушення сечовипускання* спостерігається при спазмі м'язів сечового міхура.

- *Катаракта* обумовлена кальцифікацією кришталіків при тривалому перебігу гіпопаратиреозу.

- *Інші розлади* зазвичай не мають обов'язкового характеру і можуть зустрічатися з будь-якою частотою у різних пацієнтів. Як правило, вони розвиваються при тривалому перебігу гіпопаратиреозу. До них відносяться зміни в кістках (остеосклероз, періостоз трубчастих кісток, кальцифікація реберних хрящів); кальцифікація стінок артерій, зв'язок, сухожилів; порушення росту зубів, дефекти емалі, карієс; зміни похідних ектодерми (лущення шкіри, рання сивина, випадання волосся) і багато інших.

### **Патофізіологія статевих залоз**

Ендокринні захворювання, пов'язані з порушенням гормональної активності статевих залоз, обумовлені підвищенням або зниженням (відсутністю) їх гормональної активності.

#### **Гіпофункція статевих залоз**

Позначається як **гіпогонадізм**.

Розрізняють первинний і вторинний гіпогонадізм.

**Первинний гіпогонадізм** пов'язаний з безпосереднім ураженням статевих залоз, **вторинний (гіпогонадотропний, позаяєчниковий)** – з порушенням їх регуляції з боку гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (обумовлений дефіцитом гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ) транзиторного (мінливого) або постійного (хронічного) характеру).

**Причини первинного гіпогонадізму:** травми статевих залоз, інфекційно-запальні процеси, генетичні порушення, ембріональні порушення, пухлини статевих залоз, крипторхізм, кастрація (хірургічна, променева).

**Причини вторинного гіпогонадізму:** стрес, пухлини та інфекції ЦНС, пухлини гіпоталамо-гіпофізарної системи, акромегалія, адипозогенітальна дистрофія, гіпофізарний нанізм, гіпофізарна кахексія, хвороба Іценка–Кушинга, вроджена і набута мікседема, пухлини кори надниркових залоз, ЦД, неендокринні захворювання.

**Патогенез гіпогонадізму** полягає у випаданні морфогенетичної, анаболічної і специфічної (андрогенної й естрогенної) дії статевих гормонів.

#### **Прояви гіпогонадізму**

1. Гіпогонадізм, що виникає до настання статевої зрілості, проявляється євнухоїдизмом.

*Прояви євнухоїдизму у чоловіків:* євнухоїдні пропорції тіла (довгий тонкий скелет, зменшення м'язової маси, надлишкове відкладання жиру в ділянках живота і стегон), недорозвинення первинних і вторинних статевих ознак.

*Прояви євнухїдизму у жінок:* аменорея, недорозвинення статевих органів.

2. У дорослих євнухїдизму не буває. Гїпогонадизм проявляється порушенням ВНД, зниженням обміну речовин, надмірним відкладанням жиру, раннім атеросклерозом, гїпертензією, атрофією статевих органів, у чоловіків інволюцією вторинних статевих ознак, імпотенцією, у жінок – аменореєю.

### **Гїперфункція статевих залоз**

Гїперфункція статевих залоз визначається як гїпергонадизм.

**Причини гїпергонадизму:** гормонально активні пухлини гїпоталамуса і гїпофіза, вірилізуючі пухлини надниркових залоз у хлопчиків, маскулінізуючі пухлини надниркових залоз у дівчаток, пухлини самих статевих залоз.

**Прояви гїпергонадизму.** У дитячому віці гїпергонадизм проявляється передчасним статевим дозріванням (поява вторинних статевих ознак у дівчаток раніше 7,5 років, у хлопчиків – раніше 9 років).

У дорослих гїпергонадизм виражається в гїперсексуальності. У жінок при посиленому виробленні екстрогенів виникають маткові кровотечі, при підвищеній продукції прогестерону – аменорея, збільшення матки і грудних залоз, як і при вагітності.

Дата	Бал	Підпис викладача

## **ПАТОФІЗІОЛОГІЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ**

**Актуальність теми.** Нервова система (НС) є вищою регуляторною системою організму. Вона керує функціями всіх його органів і систем, забезпечуючи пристосування організму до умов навколишнього середовища. За участю НС здійснюються численні захисні реакції, що оберігають організм від пошкодження або компенсують ті патологічні зміни, що виникають в разі хвороб. Порушення функцій НС може викликати розлади функцій будь-якої іншої фізіологічної системи, організм стає більш чутливим до дії патогенних факторів. Порушення вищої нервової (умовно-рефлекторної) діяльності (ВНД) не дозволяють людині виконувати в повному обсязі соціальні функції. У патогенезі будь-якого захворювання на тій чи іншій стадії його розвитку можна виявити порушення функцій НС. Все це підкреслює актуальність даної теми.

**Загальна мета** – вміти охарактеризувати розлади ВНД, рухової та інших функцій НС, пояснювати причини їх виникнення, основні форми і їх прояви.

### **Конкретна мета**

1. Охарактеризувати етіологію і патогенез порушень ВНД і неврозів.
2. Класифікувати розлади рухової функції НС.
3. Охарактеризувати поняття «гїперкінези», «паралічі і парези», «атаксія».
4. Пояснити причини та механізми виникнення гїперкінезів, паралічів і атаксії.
5. Виявити основні ознаки і прояви розладів рухової функції НС при гїперкінезах, паралічах і атаксії, пояснити механізм їх розвитку.
6. Диференціювати центральні і периферичні паралічі.

### **Необхідні для реалізації мети навчання базисні знання-навички**

#### **Вміти:**

1. Характеризувати структуру і функції різних відділів ЦНС.
2. Оцінювати структурну організацію зв'язків спинного і довгастого мозку з іншими відділами ЦНС.

## **ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Головні функції НС. Теорія «нервизма» – роль НС у патології.
2. Фактори ризику пошкодження НС. Етіологія розладів функції НС. Рівні порушення функції НС. Типові форми розладів діяльності НС.
3. Патогенез розладів функції НС. Розлади функції нейрону, розлад межнейрональних зв'язків, системні патологічні феномени.

4. Порушення рухових функцій НС. Рухові розлади. Класи типових форм нейрогенних розладів руху. Гіпо- та гіперкінезії. Види. Причини. Прояви.

5. Порушення чутливості. Класифікація. Причини. Механізми. Прояви.

6. Біль. Визначення поняття. Причини. Механізми формування і розвитку болю. Клінічні синдроми болю (таламічний біль, фантомний біль, каузалгія). Значення болю. Причини, види болю.

7. Нейрогенні розлади трофіки. Механізми нейротрофічного контролю. Нейродистрофічний процес. Денерваційний синдром.

8. Невроз. Роль особливостей ВНД у розвитку неврозів. Причини і умови розвитку неврозів. Основні види неврозів і їх прояви. Загальні прояви невротичних станів. Поняття про вегетоневроз

## **ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ**

**Нервова система (НС)** (*systema nervosum*) – комплекс анатомічних структур, що забезпечують індивідуальне пристосування організму до зовнішнього середовища і регуляцію діяльності окремих органів і тканин. НС разом із залозами внутрішньої секреції є головним інтегруючим і координуючим апаратом, який, з одного боку, забезпечує цілісність організму, з іншого, – його поведінку, адекватну зовнішньому оточенню. Концепція переважного значення НС в регулюванні фізіологічних функцій і процесів життєдіяльності організму тварини або людини отримала назву «**нервизма**» (І.П. Павлов, 1883 р.).

### **Зміст нервизма**

1. Першорядна роль рефлексорних механізмів, центрів головного мозку (ГМ), вищих кіркових центрів у регулюванні діяльності внутрішніх органів;

2. ВНД як аналітико-синтетична діяльність кори і підкірки в процесах регуляції функцій.

3. Інтеграційна роль НС в регуляції процесів життєдіяльності.

## **ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ПОРУШЕНЬ НС**

### **Причини пошкодження НС**

Чинники, що викликають пошкодження НС, можуть бути екзогенними і ендогенними.

#### **1. Екзогенні:**

1) фізичні (травма, іонізуюча радіація, зниження парціального тиску  $O_2$  у вдихуваному повітрі);

2) хімічні (етиловий та метиловий спирти, наркотичні речовини, психотропні препарати та ін.);

3) біологічні (нейротропні віруси сказу, поліомієліту, герпесу; збудники сифілісу і лепри; ботулінічний, дифтерійний, правцевий токсини та ін.);

4) психогенні (травмуючі життєві ситуації, сильні або незвичайні впливи на рецепторний апарат НС, звуки, образи, слова та ін.).

#### **2. Ендогенні:**

1) порушення життєдіяльності і структури тканин, органів і їх систем, що призводить до розладу циркуляції крові і ліквору в головному і спинному мозку, обміну речовин в нейронах, складу і реології крові і ліквору, балансу іонів і рідини всередині і поза нейронами;

2) дисбаланс БАР і їх ефектів;

3) порушення теплового гомеостазу організму;

4) надмірна активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) внаслідок розладів мозкового кровообігу (ішемія, тромбоз, емболія); механічної травми (струс, забій мозку); запалення структур центральної або периферичної НС (мієліт, менінгіт, енцефаліт, арахноїдит); порушення обміну речовин (гіпоглікемія, нестача вітамінів, особливо групи В та ін.); розвитку пухлин; інтоксикації; ендокринопатії; вродженої та спадкової патології (пологова травма, ферментопатії та недорозвинення окремих структур НС); впливу слів (слово, як патогенний фактор).



## Фактори ризику пошкодження НС

1. Інтенсивність, тривалість, частота і періодичність впливу. Значні і важкозворотні порушення нервової діяльності (НД) можуть виникати під впливом не тільки сильних, але і слабких патогенних факторів при певних режимах їх впливу. Наприклад, невеликі дози алкоголю і наркотиків при достатній тривалості і частоті їх споживання здатні викликати грубі порушення ВНД, рухів, чутливості й інші нейрогенні розлади.

2. Стан НС в момент дії патогенного агента, який визначається генетичними особливостями (наприклад, типом) ВНД і попередніми структурно-функціональними ушкодженнями. Клінічні прояви останніх до моменту дії даного патогенного фактора можуть бути компенсованими (прихованими) або мати характер слідових реакцій. На такому фоні патогенність ушкоджуючих впливів збільшується.

3. Стан гепатоенцефалічного бар'єру (ГЕБ).

### ТИПОВІ МЕХАНІЗМИ РОЗЛАДІВ ФУНКЦІЙ НС

Всі типові форми розладів діяльності НС поділяють на три групи:

1. За критерієм інтенсивності виділені патологічне посилення та патологічне ослаблення нервових впливів на тканини і органи.

2. За адекватністю відповіді НС на дії говорять про фазові стани.

3. За критерієм переважно порушеного виду НД виділяють нейрогенні розлади рухів, порушення чутливості, розлади нервової трофіки тканин-мішеней, порушення ВНД і вегетативних функцій (рис. 1).



Рис. 38. Типові форми порушення функцій НС

### Загальний патогенез розладів функцій НС

Г.Н. Крижановський виділив три рівня порушень функції НС.

1. Порушення на рівні нейронів (клітинний рівень).
2. Порушення міжнейронних взаємодій (міжклітинний рівень).
3. Порушення системних взаємовідносин (системні патологічні феномени)

Причинами порушень клітинного рівня є порушення мембранних процесів, розлади синаптичних процесів, дистрофічні процеси, патологічний парабіоз, денерваційний синдром, патологічна лабільність.

До розладу міжнейронних зв'язків відносять деаферентації нервових структур, розгальмовування нервових структур, пригнічення і випадання функцій, порушення функції подвійності функціональних впливів, зміна пропускну здатності релейних утворень, генератори патологічно посиленого збудження (ГППЗ).

**Синдроми випадання** можуть включати в себе явища розгальмовування і гіперактивності тих відділів ЦНС, які обумовлені формуванням ГППЗ із сукупності розгальмованих нейронів. Нерідко вторинні синдроми гіперактивності є основною частиною патологічного процесу, вони спричиняють найбільші страждання хворого і вимагають спеціального лікування (болі і м'язова ригідність після інсультів і пошкоджень деяких відділів спинного і ГМ та ін.). Експериментальною моделлю синдромів зазначеного типу може бути феномен **децеребраційної ригідності**, спричиненої, за Шеррінгтоном, перерізанням стовбура ГМ між передніми і задніми горбами чотиригорбкової пластини або перев'язкою магістральних мозкових артерій. У цих випадках спостерігається випадання (пригнічення) фізичних реакцій і гіперактивація тонічного апарату, превалювання гіпер-

тонусу антигравітаційних м'язів і, як наслідок, екстензорна ригідність кінцівок, закидання голови та ін.

**Спінальний шок** виникає в результаті розриву спинного мозку і являє собою глибоке, але оборотне пригнічення (випадання) рухових і вегетативних рефлексів, що здійснюються нижче переривання. Пригнічення рефлексів пов'язане з відсутністю активуючих впливів із боку ГМ. У людини спінальний шок триває кілька місяців. При відновленні функції у людини після повної параплегії спочатку з'являються згинальні рефлекси, які мають характер патологічних (Бабинського), потім генералізовані рефлекси і рухи типу спінальних автоматизмів; у хронічній стадії виникають розгинальні рефлекси, які іноді переходять у розгинальні спазми. Всі ці явища виникають внаслідок розгальмовування спінального локомоторного (рухового) апарату. Подібні стадії – пригнічення і гіперактивації – характерні і для змін вегетативних рефлексів, які реалізуються нижче переривання спинного мозку.

До числа типових процесів і феноменів більш високого порядку, які являють собою також перехід до системної патології і є її виразом, відносяться істеріозис, патологічна домінанта, гіперреактивна детермінантна структура, патологічна система і стійкий патологічний стан (фазові стани).

**Фазові стани** – порушення адекватних співвідношень між інтенсивністю і/або характером («якістю») відповідної реакції (умовно-рефлекторної або безумовно-рефлекторної) і параметрами подразника, що викликає дану реакцію. Відповіді НС у кількісному або якісному сенсі не відповідають ні параметрам подразника, ні потребам організму.

### **РУХОВІ РОЗЛАДИ**

**Нейрогенні розлади рухів** характеризуються патологічними змінами кількості рухів, їх темпу і координації.

Виокремлено наступні **класи типових форм нейрогенних розладів руху**: гіпокінезії, гіперкінезії, гіподинамії і атаксії.

1. Гіпокінезії – обмеження обсягу і швидкості довільних рухів.
2. Гіперкінези – виконання надлишкових мимовільних рухів.
3. Гіподинамії – зниження рухової активності і сили м'язових скорочень під час руху.
4. Атаксії – порушення координації рухів.

**Гіпокінезії** – обмеження обсягу, кількості та швидкості рухів. Вони, як правило, поєднуються зі зниженням рухової активності і сили м'язових скорочень – гіподинамією.

Залежно від виразності порушення рухів виділяють *парези* і *паралічі*.

**Парез** – зменшення амплітуди, швидкості, сили і кількості довільних рухів.

**Параліч** – повна відсутність довільних рухів.

Залежно від *поширеності (масштабу) розладів руху* виділяють різні плегії, від моно- до тетраплегії.

1. Моноплегія – параліч або парез однієї кінцівки (руки або ноги).
2. Параплегія – параліч або парез обох рук або обох ніг.
3. Геміплегія – параліч або парез лівої чи правої половини тіла.
4. Триплегія – параліч або парез трьох кінцівок.
5. Тетраплегія – параліч або парез рук і ніг.

Залежно *від зміни тонусу м'язів* розрізняють спастичні, ригідні і мляві форми гіпокінезії.

1. Спастичні. Підвищено тонус м'язів, як правило, однієї групи (згиначів рук або розгиначів ніг). Спостерігаються при ураженні центральних мотонейронів на будь-якій ділянці кортикоспінального (пірамідного) шляху.

2. Ригідні. Тривало підвищений тонус однієї або декількох груп м'язів-антагоністів (відвідних і привідних, згинальних і розгинальних). В останньому випадку (при одночасному підвищенні тонусу згиначів і розгиначів) кінцівка або тулуб тривало зберігають надану їм позу (так звана «воскоподібна ригідність», що є наслідком ураження екстрапірамідної системи).

3. Мляві. Знижений тонус м'язів у ділянці іннервації пошкодженого нервового стовбура або центру (при ураженні мотонейронів або передніх корінців спинного мозку).

Залежно *від переважно уражених нервових структур* виділяють центральні, периферичні, міастенічні (нервово-м'язові) форми гіпокінезії.

Таблиця 32

### Відмінності між периферичним і центральним (спастичним) паралічами

Показники	Параліч	
	центральный	периферичний
М'язовий тонус	Підвищений	Знижений
Дистрофія м'язів	Немає	Є
Реакція переродження	Немає	Є
Спинномозкові рефлекси	Є	Немає

#### Центральні паралічі і парези

##### Причини центрального (пірамідного, спастичного) паралічу або парезу

1. Ураження центральних (пірамідних) нейронів рухового аналізатора.
2. Ураження провідних (кортикоспінальних) шляхів пірамідної системи.

##### Прояви центральних паралічів і парезів

1. Гіперрефлексія – підвищення сегментарних сухожильних і періостальних рефлексів (збільшення амплітуди відповіді й розширення зони викликання рефлексу).

2. М'язова гіпертонія – підвищення тону м'язів за спастичним типом. Зазвичай відрізняється нерівномірним характером (наприклад, на руці тонус підвищується переважно в привідних м'язах плеча, згиначів передпліччя, а в нозі – розгиначів стегна і голі, привідних м'язах стегна, згиначів стопи). Згодом це може призводити до контрактур – стійких обмежень рухів у суглобах і незвичайних положень кінцівок

3. Патологічні рефлекси (наприклад, Бабинського, Россалімо, Бехтерева). Ці рефлекси поділяють на розгинальні й згинальні. Перші є одним з найбільш ранніх і постійних проявів ураження пірамідного шляху. Зазначені ознаки обумовлені підвищенням сегментарних рефлексів спинного мозку внаслідок ослаблення гальмівних низхідних впливів ГМ.

4. Клонус – високий ступінь підвищення сухожильно-м'язових рефлексів. Клонус проявляється серією швидких ритмічних скорочень окремих м'язів, що розвиваються спонтанно або у відповідь на подразнення самого м'яза або його сухожилля (прикладом може служити клонус м'язів надколінка, стопи, кисті, підборіддя).

5) Синкінезії – мимовільні співдружні м'язові скорочення і рухи, що виникають у паралізованій кінцівці при здійсненні довільних рухів іншої кінцівкою чи іншою частиною тіла.

#### Периферичні паралічі і парези

**Причини периферичного (млявого, атрофічного) паралічу або парезу:** первинні (спадкові або вроджені) і набуті ураження периферичних мотонейронів (клітин передніх рогів спинного мозку, ядер черепних нервів). Розвиваються в результаті дегенеративних змін (при бічному аміотрофічному склерозі), запаленні (при поліомієліті, енцефаліті), інтоксикації нейротропними отрутами (ботулінічним, дифтерійним токсинами), механічної травми і при порушеннях нервово-м'язової передачі (при ботулізмі, міастенії, дії отрут, токсинів, аміноглікозидних антибіотиків та ін.).

##### Прояви периферичного паралічу або парезу

1. Зниження м'язового тону (гіпотонія). М'язи на дотик в'ялі, мляві.
2. Надмірність пасивних рухів у паралізованій кінцівці.
3. Гіпо- або арефлексія – зниження або відсутність сегментарних рефлексів: сухожильних, надкиснічних, шкірних та ін.
4. Гіпо- або атрофія м'язів, що формується внаслідок тривалої бездіяльності м'язів, а також в у результаті нейротрофічних впливів на них.

5. Дегенерація м'язових волокон із заміщенням їх жировою та сполучною тканиною.

6. Зниження збудливості м'язів, яке розвивається в зв'язку з дистрофією.

### **Міастенічні гіпокінезії**

До нервово-м'язових (міастенічних, синаптичних) гіпокінезій відносяться міастенія важка псевдопаралітична (*myasthenia gravis*) та інші міастенічні синдроми (зокрема, Ламберта–Ітона).

**Причина:** порушення синаптичної передачі в холінергічних нервово-м'язових синапсах – від терміналів рухових нервових волокон до скелетних м'язових волокон.

### **Механізми:**

1. Блокада постсинаптичних холінорецепторів А<sub>1</sub> до а-С<sub>5</sub>. Ig фіксуються на постсинаптичній мембрані м'язового волокна і тим самим перешкоджають взаємодії ацетилхоліну з холінорецепторами.

2. Зниження відповіді м'язового волокна на ацетилхолін у зв'язку зі зменшенням чутливості (гіпосенситизації) холінорецепторів.

**Прояви:** м'язова слабкість (міастенія) різного ступеня виразності, швидка стомлюваність м'язів при фізичному навантаженні.

**Гіперкінезії** – збільшення обсягу та кількості мимовільних рухів – розвиваються внаслідок ураження нейронів різних структур ГМ (екстрапірамідної системи, таламуса, субталамічного ядра, зубчастого ядра мозочка, червоного ядра, кори і їх систем зв'язку). З урахуванням різних критеріїв виділяють кілька **типів гіперкінезії**.

Залежно від локалізації уражених структур мозку виділяють кіркові, підкіркові і стовбурові гіперкінезії.

Залежно від поширеності розрізняють загальні (генералізовані, з залученням декількох або більшості груп м'язів) і місцеві (локальні, які характеризуються мимовільним скороченням окремих м'язів або їх волокон) гіперкінези.

Залежно від переважання фазних (швидко змінюваних) або тонічних (повільних) компонентів скорочення розрізняють швидкі і повільні гіперкінези.

### **Клінічні прояви гіперкінезій**

**Судоми** – раптово виникаючі, нападаподібні або постійні мимовільні скорочення м'язів різної інтенсивності, тривалості і поширеності. Виділяють клонічні, тонічні і змішані судоми.

1. **Клонічні.** Короткочасні і нерегулярні скорочення окремих груп м'язів, що відбуваються одне за одним через порівняно невеликі проміжки часу. Виникають частіше всього в результаті надмірного збудження кори великих півкуль або ураження структур пірамідної системи. Поширені виражені клонічні судоми позначають як конвульсії.

2. **Тонічні.** Тривалі (до декількох десятків секунд) м'язові скорочення, в результаті яких відбувається «застигання» тулуба або кінцівок у різних вимушених положеннях. Розвиваються при надмірному збудженні підкіркових структур і деяких видах інтоксикації (наприклад, алкогольної, правцевої, окисом вуглецю). При правці може розвинути опистотонус.

3. **Змішані** (клоніко-тонічні, тоніко-клонічні). Спостерігаються при коматозних і шоківих станах.

**Хорея** – безладні, швидкі, неритмічні, насильницькі скорочення різних груп м'язів. Слабо виражений хореїчний гіперкінез може проявлятися легким руховим занепокоєнням із надлишковими метушливими рухами, моторною розгальмованістю, перебільшеною експресією, кривляннями і неадекватними жестами. Виражений хореїчний гіперкінез нагадує рух «чортка на ниточці» (або сучасний молодіжний танець з «розбовтаною» моторикою і «несамовитими» рухами). Виражений гіперкінез спотворює мимічні рухи, мову, стояння і ходу, приводячи до дивної, вигадливої, «клоунської» ходи, яка погано піддається адекватному опису. У вкрай важких випадках хорея унеможливорює виконання

будь-яких довільних рухів. Такі хворі не можуть пересуватися через падіння, вони не здатні обслуговувати себе і стають залежними від оточуючих.

**Тремор** – гіперкінез тремтливому типу. Характеризується мимовільними, стереотипними ритмічними коливальними рухами тіла або його частин внаслідок скорочень і розслаблень м'язів, які повторюються. Виникає переважно при ураженні стовбура мозку. Спостерігається при органічних ураженнях ГМ (розсіяному склерозі, хворобі Вільсона–Коновалова, енцефаліті, розладі кровопостачання), екзогенної інтоксикації (алкоголем, ртуттю, морфіном), атеросклеротичному ураженні, ревматичному енцефаліті, черепно-мозкових травмах.

**Тик** – швидкі мимовільні стереотипні скорочення м'язів або груп м'язів, що зумовлюють насильницькі рухи (наприклад, миготіння, примружування ока, жестикуляція). Спостерігаються в основному при ураженні екстрапірамідної системи в результаті енцефаліту, інтоксикацій, у т. ч. ЛЗ (наприклад, при вживанні психофармакологічних засобів), а також при деяких психічних розладах.

**Атетоз** (гр. *athetos* – рухомий, мінливий) являє собою екстрапірамідний гіперкінез, що характеризується постійними повільними червоподібними рухами в дистальних відділах кінцівок, в шиї, язика, м'язах обличчя. Ці рухи обумовлені динамічними спазмами відповідних м'язових груп, у зв'язку з чим даний гіперкінез іноді називають рухомим спазмом (*spasmus mobilis*). За поширеністю гіперкінезу виділяють геміатетоз і генералізований атетоз.

**Спастична кривошия** – деформація шиї і неправильне положення голови (нахил в один бік) в результаті тривалого нейрогенного скорочення – спазму м'язів шиї. Нейрогенна кривошия спостерігається в результаті ураження ГМ (при набряку, крововиливу, пухлині) в ділянці tentorium cerebelli, заднього мозку. Нерідко є результатом пологової травми (ротаційного підвиху I шийного хребця) у дітей.

**Атаксії** – локомоторні розлади, що характеризуються порушенням просторової і тимчасової координації довільних рухів. При цьому сила м'язів практично не змінена.

#### **Причини атаксії:**

- 1) ураження шляхів пропріоцептивної чутливості (з розвитком сенситивної атаксії);
- 2) ушкодження мозочка (з розвитком атаксії мозочка);
- 3) ураження лобової і скроневої ділянок кори ГМ (з розвитком кіркової атаксії);
- 4) ушкодження вестибулярного апарату (з розвитком вестибулярної атаксії).

#### **Прояви атаксії:**

- 1) порушення координації і рівноваги в положенні стоячи і сидячи (статична форма);
- 2) порушення виконання різних довільних рухів кінцівками, особливо руками (динамічна форма);
- 3) розлад координації при стоянні і ході (статико-локомоторна форма).

### **ПОРУШЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ**

#### **Форми розладів чутливості**

1. **Залежно від виду порушеної чутливості** і за розташуванням чутливого нервового закінчення виокремлені наступні розлади контактної і дистальної, екстероцепторної і інтероцепторної чутливості:

- 1) контактні види (розлади тактильної, больової, температурної чутливості);
- 2) дистантні види (розлади периферичного відділу зорового, слухового, нюхового аналізаторів)п
- 3) порушення екстероцепторної чутливості (у зв'язку з ураженням чутливих нервових закінчень шкіри і СО);
- 4) розлад інтероцепторної чутливості (в результаті ураження вісцерорецепторів, пропріорецепторів).

2. **Залежно від порушення сприйняття інтенсивності** відчуття виокремлені анестезія, гіпестезія і гіперестезія.

## **Гіпостезія и анестезія**

Гіпостезія – зниження, анестезія – повна втрата чутливості або окремих її різновидів.

### **Види гіпостезії**

1. **Рецепторна** – знижується або втрачається чутливість, відповідна ураженому чутливому нервовому закінченню (температурна, тактильна, зорова, слухова).

2. **Провідникова** – знижується або втрачається чутливість при ураженні периферичних нервових стовбурів (страждають всі види чутливості в ділянці іннервації); лівої чи правої половини спинного мозку (синдром Броун–Секара); провідних шляхів спинного або ГМ (пошкодження задніх стовбурів спинного мозку – зниження або втрата пропріоцептивної і тактильної чутливості, ураження волокон медіальної петлі поєднується зі втратою сприйняття швидкості і напрямку руху кінцівок, вібрації і тяжкості вантажу, що піднімається, роздільного відчуття дотику в різних точках тіла – дискримінаційна чутливість).

3. **Центральна**. Знижується або втрачається чутливість при ураженні нейронів постцентральної звивини кори великого мозку (на протилежному боці тіла втрачається дискримінаційна чутливість, відчуття положення кінцівки в просторі, форми і маси предметів); пошкодженні тім'яної частки великого мозку (розвивається синдром аморфосинтезу – порушення сприйняття форми тіла, його положення в просторі; при цьому пацієнт не може самостійно одягнутися, зачесатися, поголитися).

4. **Тотальна**. Спостерігається при ураженні корінців і нейронів спинномозкового вузла, медіальної петлі, внутрішньої капсули, задньої центральної звивини. В результаті втрачаються всі види чутливості.

5. **Парціальна**. Розвивається в результаті пошкодження задніх рогів, задніх і/або бічних стовпів спинного мозку, медіальних відділів довгастого мозку. При цьому порушуються окремі види чутливості.

### **Причини гіпостезії**

1. Зниження або втрата чутливості нервових закінчень (гіпо- або десенситизація).

2. Зменшення кількості рецепторів на клітинних мембранах унаслідок порушення експресії генів, що контролюють їх синтез.

3. Пошкодження провідних аферентних шляхів у результаті діабетичної поліневропатії, інтоксикації алкоголем, ртуттю, свинцем, невритів).

4. Пошкодження нейронів сенсорних систем (задніх або бічних стовбурів спинного мозку, таламуса, тім'яної частки, задньої центральної звивини).

### **Приклади гіпестезії**

1. Тактильна гіпо- або анестезія – зниження або втрата відчуття, що виникає при дотику до предмету або предмету до тіла.

2. Больова гіпо- або анальгезія.

3. Топогіпо- або анестезія – зниження або втрата почуття визначення місця дії подразника.

4. Астереогнозія – втрата почуття сприйняття предметів при їх обмацуванні (зберігається здатність сприймати окремі їх якості).

5. Термогіпоанестезія – зниження або втрата температурної чутливості.

6. Слухова гіпо- або анестезія.

Зазначені зміни є результатом травм НС, дегенеративних змін в ній (при сирингомієлії, прогресуючій невральній аміотрофії), пухлин головного і спинного мозку, порушень мозкового кровообігу, вродженого порушення розвитку провідних аферентних шляхів і/або нейронів сенсорних систем, енцефалітів.

**Гіперестезія** – підвищення чутливості до дії подразника. Залежно від поширеності («масштабу») ураження НС виділені тотальні і парціальні види гіперестезії.

## Причини гіперестезій

1. Підвищення чутливості нервових закінчень (гіперсенситизація, рецепторна гіперестезія). Це спостерігається при патології шкіри і СО (при ранах, опіках, оперізувальному герпесі).

2. Підвищення збудливості нейронів сенсорної системи (центральна гіперестезія). Це відбувається при неврозах, деяких формах психічних розладів, енцефалітах.

**Дизестезії** – це порушення адекватності відчуття, викликаного подразником.

### Види дизестезій

1. **Термалгія** – сприйняття холодого та теплового впливу як больового.

2. **Полістезія** – відчуття дії безлічі подразників при впливі одного реального фактора (відчуття печіння, поколювання і тиску при уколів шкіри голкою).

3. **Алодинія** – сприйняття не больового впливу як больового.

4. **Гіперпатія** – надмірний біль, що виникає при дії різних подразників, у т. ч. не больових (наприклад, погладження), що поєднується зі втратою почуття точної локалізації їх дії.

5. **Парестезія** – тактильні не больові, незвичайні за характером відчуття (оніміння, здерев'яніння, повзання «мурашок», поколювання). Найбільш часті причини: ішемія тканин, охолодження їх, патологічні процеси, що вражають задні корінці спинного мозку (наприклад, спинна сухотка – пізня форма нейросифілісу).

6. **Синестезія** - вид ілюзорного сприйняття – виникнення кількох відчуттів при подразненні одного органу чуття. При синестезії подразнення одного органу чуття (зору, нюху, слуху), поряд із специфічним для нього відчуттям, викликає й інші, характерні для інших органів почуттів (відчуття звуку при сприйнятті світу – «кольоровий слух»; відчуття різних кольорів при погляді на чорний малюнок – «кольоровий зір»; відчуття забарвлених запахів – «кольоровий нюх»).

### Види синестезій

1. **Сегментарні**. Виникають у ділянці іннервації даного сегмента спинного мозку або черепних нервів (відчуття болю в ділянці лівої лопатки при нападі стенокардії або інфаркті міокарда).

2. **Провідникові**. Сприймаються в ділянках іннервації даного нервового стовбура (відчуття болю в ампутованій кінцівці – фантомні болі).

### Механізми розладів чутливості

**Розлади чутливості** розвиваються на рівні чутливих нервових закінчень, провідних шляхів і центральних структур.

#### 1. Чутливі нервові закінчення

Зміни (підвищення, зниження) порога чутливості відбуваються, наприклад, при повторному і/або тривалому впливі, а також в умовах гіпоксії або гіпотермії; при збільшенні  $K^+$  в позаклітинному середовищі і/або внутрішньоклітинного  $Na^+$ .

#### 2. Провідні шляхи

На рівні провідних шляхів можливі гальмування або повний блок проведення імпульсації. Ці зміни розвиваються при пошкодженні провідників і різних структур спинного мозку.

1. **Нервові стовбури**. Їх пошкодження найчастіше спостерігається при інтоксикаціях алкоголем, ртуттю, свинцем, солями важких металів; при гіповітамінозах, ЦД; при інфекційних, алергічних, імуноагресивних процесах. Травматичний розрив нерва викликає втрату всіх видів чутливості в ділянці іннервації.

2. **Задні корінці спинного мозку**. Їх пошкодження супроводжується розладом шкірної чутливості за сегментарним типом: утворюються характерні «смуги» порушень – кругові на тулубі й поздовжні – на кінцівках. Подразнення корінців спинного мозку характеризується болями і парестезіями.

3. *Задні роги спинного мозку.* При їх пошкодженні розвиваються розлади чутливості за сегментарним типом. При цьому розвивається температурна і больова анестезія. Однак, на відміну від корінцевих уражень, глибока чутливість зберігається. Такі розлади чутливості називаються дисоційованими.

4. *Бічні стовпи спинного мозку.* При їх пошкодженні відбувається випадання больової і температурної чутливості на протилежній стороні і нижче місця ураження.

### **3. Центральні структури сенсорної системи**

1. *Ядра таламуса.* При їх пошкодженні відбувається перехресне зниження або випадання всіх видів чутливості (геміанестезія). Внаслідок втрати м'язово-суглобової чутливості розвивається контралатеральна сенситивна атаксія. Патологічні процеси в ділянці зорового бугра нерідко викликають відчуття так званого «таламічного болю» в проекції протилежної половини тіла.

2. *Чутливі ділянки кори великого мозку* (потилична, тім'яна, скронева, інсулярна і стріарна ділянки, постцентральна звивина та ін.). Їх пошкодження викликає перехресне ослаблення або випадання відповідних видів чутливості (зору, слуху, смаку, тактильних, температурних, больових та ін.).

При патологічних процесах в задній центральній звивині порушується больова, температурна і частково тактильна чутливість на обмежених ділянках (обличчя, рук та ін.). Ураження верхньої тім'яної частки призводить переважно до порушення більш складних видів чутливості – локалізації кінцівок, відчуття рельєфу предмета, м'язово-суглобового відчуття.

**Синдром Броун–Секара** – симптомокомплекс, що спостерігається при ураженні половини поперечника спинного мозку .

**Етіологія:** травми і проникаючі поранення спинного мозку, порушення кровообігу спинного мозку, інфекційні та параінфекційні мієлопатії, пухлини спинного мозку, опромінення спинного мозку, розсіяний склероз.

#### **Провідні клінічні ознаки синдрому Броун–Секара**

1. Спастичний (центральний) параліч (парез) на іпсилатеральному боці (боці ураження) нижче рівня ушкодження в результаті переривання спадного кортикоспінального тракту, який вже здійснив перехід на протилежний бік на рівні переходу довгастого мозку в спинний.

2. Млявий (периферичний) параліч або парез у міотомі на іпсилатеральному боці внаслідок руйнування периферичних мотонейронів, що його іннервують.

3. Випадання глибоких видів чутливості (відчуття торкання, дотику, тиску, вібрації, маси тіла, положення та руху) на боці ураження, що проявляється симптомами задньостовбурової сенситивної атаксії. Симптоматика виникає іпсилатерально, тому що пучки Голля і Бурдаха на рівні спинного мозку проводять аферентні імпульси свого боку.

4. Втрата больової і температурної чутливості за провідниковим типом на контрлатеральному боці внаслідок ураження неоспіноталамічного тракту.

5. Розлад усіх видів чутливості за сегментарним типом на боці ураження, якщо пошкоджено два сегменти і більше.

6. Вегетативні (судинно-трофічні) порушення виявляються на боці ураження і в зоні відповідних сегментів.

7. Відсутність розладів функцій сечовипускання і дефекації, тому що довільні сфінктери органів малого таза мають двосторонню кіркову іннервацію.

**Біль** – особливий вид чутливості, що формується під дією патогенного подразника, що характеризується суб'єктивно неприємними відчуттями, а також істотними змінами в організмі, аж до серйозних порушень його життєдіяльності і навіть смерті.

Біль може мати сигнальне и патогенне значення.

#### **Сигнальне значення болю**

1. Мобілізація організму для захисту від патогенного агента. Наприклад, відбуваються активація фагоцитозу і проліферація клітин, зміни центрального та периферичного



кровообігу та ін. Важлива і захисна поведінкова реакція на біль, спрямована або на «піти» від дії шкідливого чинника (наприклад, відсмикування руки), або на його ліквідацію (видалення зі шкіри чужорідного тіла тощо).

2. Обмеження функції органа або організму в цілому. Наприклад, болюче відчуття при інфаркті міокарда супроводжується страхом смерті. Це змушує пацієнта значно обмежити рухову активність, що, в свою чергу, суттєво знижує гемодинамічне навантаження на пошкоджене серце.

**Патогенне значення болю.** Біль нерідко є причиною і/або компонентом патогенезу різних хвороб і хворобливих станів (наприклад, біль в результаті травми може викликати шок і посилити його розвиток; біль при запаленні нервових стовбурів обумовлює порушення функції тканин і органів, розвиток загальних реакцій організму: зміна АТ, порушення функції серця, нирок).

### **Причини болю**

Біль викликають фізичні, хімічні і біологічні чинники.

1. Фізичні (травма, підвищена або знижена температура, висока доза УФ, електричний струм).

2. Хімічні (потрапляння на шкіру або СО сильних кислот, лугів, окислювачів; накопичення в тканинах солей кальцію або калію).

3. Біологічні (висока концентрація кінінів, гістаміну, серотоніну).

### **Види болю**

1. Епікритичний («швидкий», «перший», «попереджувальний») біль виникає в результаті впливу подразників малої і середньої сили.

2. Протопатичний («повільний», «тяжкий», «давній») біль виникає під дією сильних, «руйнівних», «масштабних» подразників.

Відчуття болю формується на різних рівнях ноцицептивної системи: від чутливих нервових закінчень до провідних шляхів і центральних нервових структур.

**Іррадіації болю** можуть викликати відчуття «помилкового» болю наступної локалізації:

1) в лівій руці або під лівою лопаткою при нападі стенокардії або при інфаркті міокарда;  
2) остеохондроз хребта може викликати біль у серцевій ділянці і симулювати стенокардію або інфаркт міокарда;

3) під правою лопаткою при проходженні (виході) конкременту по жовчовивідних шляхах;

4) над ключицею при гострому гепатиті або подразненні парієтальної очеревини;

5) у паховій ділянці при наявності конкременту в сечоводі.

Виникнення зазначених сегментарних **шкірно-вісцеральних («відбитих») болів** обумовлено сегментарною структурою іннервації поверхні тіла і внутрішніх органів аферентами спинного мозку.

**Таламічний біль (таламічний синдром).** Прояви: минуці епізоди сильного, з важким перебігом, виснажливого політопного болю; відчуття болю поєднується з вегетативними, руховими і психоемоційними розладами. Причина: пошкодження ядер таламуса і утворення в них вогнищ патологічного збудження – генератора патологічно посиленого збудження.

**Фантомний біль.** Прояви: біль у відсутній частині тіла, найчастіше – в кінцівках. Діапазон больових відчуттів коливається від сильного свербіння і печіння до болісних, нестерпних відчуттів. Спостерігається більш ніж у 2/3 пацієнтів після ампутації кінцівок. Причина: подразнення центральних кінців перерізаних при ампутації нервів. На них утворюються потовщені ділянки (ампутаційні невроми), що містять переплетення (клубки) регенеруючих аксонів. Подразнення нервового стовбура або невроми (наприклад, при натисканні в ділянці кукси, при скороченні м'язів кінцівки, запаленні, утворенні рубцевої тканини) викликає напад фантомного болю.

**Каузалгія.** Прояви: нападаподібно посилюється пекучий біль у ділянці пошкоджених нервових стовбурів (найчастіше – трійчастого, п. *facialis*, язиковоткового, сідничного). Різні впливи (дотик, тепло, холод), психоемоційний стрес провакують і/або посилюють напад каузалгії. Причини: патологічне підвищення чутливості ноцицепторів у зоні пошкоджених товстих мієлінізованих нервових волокон, формування вогнища посиленого збудження в різних ділянках проведення больового імпульсу. Сприяє розвитку каузалгії викид норадреналіну, речовини P, можливо, інших «медіаторів болю» закінченнями симпатичної НС, яка активується при будь-якому ушкоджуючому впливі на організм.

### **НЕЙРОГЕННІ РОЗЛАДИ ТРОФІКИ**

Вплив НС на реакції метаболізму різних органів і тканин (у т. ч. самих нервових утворень) здійснюється або самим фактом іннервації (регуляція функціональної активності і кровопостачання структур, що іннервуються), або за допомогою механізмів нейротрофічного контролю.

**Концепція нейротрофічного контролю** полягає у взаємному регулюванні функціонального стану як елементів НС, так й іннервованих ними ненервових структур (наприклад, м'язових). Це реалізується за допомогою впливів, що відрізняються від властивих НС стандартних механізмів (поширення ПД по аксонах → секреція нейромедіатора в синаптичну щілину → взаємодія нейромедіатора з його рецепторами на постсинаптичній мембрані → постсинаптичний електрогенез).

#### **Нейродистрофічний процес**

**Порушення трофічної функції НС** становить патогенетичну основу нейродистрофічного процесу, що може виникати як в периферичних органах і тканинах, так і в самій НС. У типовому варіанті розвивається при денерваційному синдромі.

#### **Прояви денерваційного синдрому**

1. Дисферментоз. Відбуваються зміни нормального спектра ферментів у клітинах, їх експресії, активності, поява або зникнення ізоферментів.

2. «Ембріонізація» обміну речовин. Реакції метаболізму набувають властивостей і ознак, характерних для ранніх етапів розвитку організму (наприклад, зниження активності процесів окислення, домінування реакцій гліколізу, активація пентозного циклу).

3. Ультроструктурні зміни клітинних елементів (перш за все – мембран). При електронно-мікроскопічних дослідженнях знаходять ознаки набрякання і руйнування крист мітохондрій, лабілізації мембран лізосом, порушення селективної проникності плазмолемі.

4. Дистрофії та дисплазії різного характеру внаслідок порушень експресії окремих генів і розладів метаболізму.

5. Дія аутоагресивних Ат, Т-клітин, макрофагів.

6. Гіперсенситизація денервованих структур до нейромедіатора, кількість якого зменшена. Так, у скелетних м'язових волокнах збільшений синтез рецепторів АХ. Вони вбудовуються не тільки в плазмолему ділянки постсинаптичної мембрани, а й по всій поверхні м'язового волокна.

Важливо, що при денервації знижується резистентність денервованого органа або тканини до пошкоджуючих факторів: інфекції, механічної травми, температурних та інших впливів. Нейротрофічні розлади виникають не тільки при денерваційному синдромі, вони розвиваються і при пошкодженні аферентних структур НС. Так, деаферентація, викликана перерізанням чутливого нерва, може призводити до не менш виражених трофічних порушень в органі, ніж його еферентна денервація. Нейродистрофічні процеси є компонентом практично всіх форм патології людини, обумовлених як функціональними розладами, так і органічними пошкодженнями НС. Вони проявляються не тільки змінами функціональної активності органів, але й грубими відхиленнями в їх структурі (атрофією, ерозіями, виразками, малігнізацією).

## НЕВРОЗИ

Однією з поширених форм патології НС є **неврози**. Термін «**невроз**» застосовують для позначення функціональних розладів НС – порушень ВНД.

Неврози відносять до «хвороб цивілізації», їх поширеність пов'язують зі зростаючою урбанізацією населення, інформаційними перевантаженнями, зменшенням частки фізичної праці в житті сучасної людини, впливом на неї несприятливих соціально-побутових чинників, численних психотравмуючих ситуацій.

З патофізіологічної точки зору невроз є типовою формою патології НС. Він виникає в результаті перенапруження і зриву ВНД під дією впливів, адекватність відповідей на які не забезпечується її функціональними можливостями.

Патогенетичну основу неврозів становлять порушення сили, рухливості і врівноваженості основних нервових процесів – збудження і гальмування або їх зіткнення («зшибка») в один і той же (або близький) час і в одних і тих же структурах великого мозку.

Неврози характеризуються розладами ВНД, розвитком фазових станів у НС, нейрогенними порушеннями вегетативних функцій, руху, чутливості, трофіки, а також зниженням резистентності організму до різних ендо- та екзогенних патогенних агентів.

**Причини неврозів** – це фактори, що викликають перенапруження і зрив збуджувального і/або гальмівного процесів, порушення їх рухливості і врівноваженості або «зшибку» інстинктів альтернативної біологічної значущості. Перенапруження і зрив процесу збудження досягається застосуванням:

1) сильних безумовних подразників (наприклад, больового, світлового, звукового), які характеризуються великою інтенсивністю, тривалістю або багатократністю впливу.

2) складних патогенних умовних подразників (наприклад, виробленням умовного рефлексу, що супроводжується гіпертензивною реакцією на комплекс впливів, що надходять один за одним у певній послідовності – світлового, звукового, тактильного);

3) незвичайних подразників, що мають біологічно негативне значення (наприклад, вогню, сильного вітру, вибухів).

У результаті зазначених дій через певний час розвивається невротичний стан з ознаками домінування процесу гальмування (рис. 39).



Рис. 39. Різновиди неврозів

### Різновиди неврозів

1. Невроз з патологічною інертністю. Характеризується частим розвитком фобій.
2. Невроз з патологічною лабільністю. Виявляється «метушливістю», незавершеністю дій, підвищеною руховою активністю.
3. Циркуляторний (циклічний) невроз. Характеризується хаотичним чергуванням перерахованих вище різновидів неврозу.

Загальноприйнятої **класифікації неврозів** в даний час не існує.

### ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ ВНС

Функції ВНС можуть порушуватися від ураження окремих її частин або супроводжувати різні порушення рефлекторної діяльності НС, оскільки вегетативно-нервові утворення є частиною рефлекторних дуг.

## **Види:**

1. **Ураження периферичних вегетативних нервів і гангліїв.** Випадання функції граничного симпатичного стовбура (інфекції, інтоксикації, травми) викликає швидке виснаження, розширення судин, збільшення тепловіддачі, зниження температури тіла, падіння АТ, зниження пристосовності.

При подразненні симпатичних нервів спостерігаються протилежні явища: звуження судин, підвищення АТ, тахікардія, активація обміну речовин.

2. **Порушення спинномозкових вегетативних центрів і шляхів** (поранення, інфекції та ін.) проявляється в розладах функцій вазомоторів, піломоторів і потовиділення відповідних ділянок шкіри. Ураження вегетативних зон у поперековій і крижовій частинах спинного мозку викликає порушення функцій сечового міхура і статевих органів.

3. **Ураження стовбура мозку** (довгастого мозку, варолієва моста і мозкових ніжок із чотиригорбиковою пластинкою) проявляються порушенням функції БН, дихання і кровообігу. Виникають унаслідок крововиливу, тромбозу, емболії, пухлин або інфекції (поліомієліт та ін.).

4. **Ураження гіпоталамічної ділянки.** При подразненні окремих зон гіпоталамуса спостерігаються підвищення АТ, розширення зіниць, посилення потовиділення, зміна терморегуляції, дихання, серцевої діяльності, обміну речовин. Руйнування сірого бугра викликає загибель тварин. Порушення в гіпоталамічній ділянці супроводжуються порушенням обміну речовин, нецукровим сечовиснаженням, лихоманкою, розладами кровообігу і функції гладеньких м'язів.

5. **Ураження кори ГМ.** Подразнення різних ділянок кори викликає зміну діаметра зіниці, секретії слинних і слізних залоз, жовчі, посилення перистальтики кишок, скорочення сечового міхура, порушення дихання та серцевої діяльності. Такі розлади можуть виникати при психічних переживаннях, гіпнозі, а також виразковій хворобі, гіпертонічній хворобі, ІХС, бронхіальній астмі і хворобах обміну речовин (кортико-вісцеральні порушення).

## **ПОРУШЕННЯ ІНТЕГРАТИВНОЇ ФУНКЦІЇ МОЗКУ**

Розвиток патологічних процесів в ЦНС може призводити до порушень багатьох інтеграційних функцій:

1. Порушення відчуттів і сприйняття – вищих сенсорних функцій. Прикладом є агнозія – розлади впізнавання. Розрізняють зорову, слухову й інші види агнозії.

2. Розлади свідомості, зокрема, різного ступеня оглушення (форма потьмареної свідомості): обнубіляція (затьмарення), сомнолентність (сонливість), сопор (нечутливість, непробудний сон), кома.

3. Розлади мислення, які є ознакою багатьох психічних захворювань: шизофренії, епілепсії, маніакально-депресивного синдрому. Однією з крайніх форм порушень мислення є деменція.

4. Розлади мови – афазія. Розрізняють рухову афазію (ускладнене або неможливе відтворення мови, розуміння мови може бути збережене) і сенсорну афазію (розлади сприйняття мови).

5. Порушення поведінкових реакцій. Прикладом може бути апраксія – порушення цілеспрямованих дій (людина не може запалити сірник, змахнути рукою, розрізати хліб, хоча руки не паралізовані).

6. Порушення емоцій, зокрема гіпотимія (депресивний синдром), гіпертимія (маніакальний синдром), неврози (неврастенія, невроз нав'язливих станів, істеричний невроз).

7. Порушення мотивацій. Розрізняють ненормально посилені мотивації (булімія, полідипсія, гіперсексуалізм, статеві збочення), ненормально ослаблені мотивації (анорексія, адипсія, імпотенція, фригідність), штучно створені мотивації (наркоманія, алкоголізм, паління).

8. Порушення здатності до навчання. Нездатність до навчання є однією з провідних ознак олігофренії (вродженого недоумства). Залежно від ступеня інтелектуального дефекту розрізняють дебільність, імбецильність, ідіотію.

9. Розлади пам'яті – амнезія.

10. Розлад циклу сон–неспанья, який може проявлятися безсонням і сонливістю.

Дата	Бал	Підпис викладача

## **ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ СТАНІВ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ КОЛАПТОЇДНИХ СТАНІВ. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ШОКОВИХ СТАНІВ.**

**Актуальність теми.** Екстремальними (критичними, невідкладними) станами називаються стани, зумовлені впливом на організм патогенних чинників, значної сили або тривалості впливу, і які характеризуються значним порушенням метаболізму, життєво важливих функцій організму. Внаслідок цього виникає безпосередня загроза життю, яка потребує негайних лікувальних заходів. Знання етіології та патогенезу екстремальних станів є необхідним для проведення лікування і запобігання цих найнебезпечніших явищ.

**Загальна мета** – вивчити основні види екстремальних станів, причини виникнення та механізми їх розвитку, патогенетичне лікування.

**Для цього необхідно вміти (конкретна мета):**

1. Засвоїти поняття «екстремальні стани».
2. Знати види екстремальних станів.
3. Знати причини виникнення різних видів колапсу.
4. Знати етіологію різних видів шоку.
5. Знати механізми розвитку шоку.
6. Вміти пояснити етіологію і патогенез різних видів ком.

### **ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Екстремальні стани. Схожість та відмінності екстремальних і термінальних станів.
2. Етіологія і патогенез екстремальних станів.
3. Колапс: фактори ризику, види, причини.
4. Особливості патогенезу різних видів колапсу.
5. Загальні прояви колапсу.
6. Шок: причини, фактори ризику, види.
7. Патогенез і стадії шоку.
8. Клінічні прояви шоку.
9. Кома. Зміни і пригнічення свідомості.
10. Причини коми.
11. Класифікація коми.
12. Патогенез коматозних станів.
13. Клінічні прояви, перебіг та вихід коматозних станів.
14. Терапія екстремальних станів.

### **ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ**

Протягом життя людина може піддаватися впливу різних екзогенних і ендогенних факторів надзвичайної сили, тривалості і/або незвичайного, незвичного характеру. Дія екстремальних чинників призводить до розвитку або екстреної адаптації до даного фактору, або екстремального (критичного, невідкладного) стану.

**Екстрена адаптація** характеризується граничним напруженням механізмів адаптації організму, що перешкоджає зрушенню найважливіших параметрів і констант його життєдіяльності за межі нормального діапазону.

За своїм змістом стан екстреної адаптації є першою стадією процесу адаптації. Після припинення дії надзвичайного фактора, усунення або компенсації його ефектів стан організму нормалізується.

**Екстремальні (критичні, невідкладні) стани** – загальні важкі стани організму, що розвиваються під дією екстремальних факторів зовнішнього або внутрішнього середовища, що характеризуються значними розладами життєдіяльності організму, загрозливими для життя. Проявляються вони зазвичай граничною активацією і подальшим виснаженням механізмів адаптації, значними розладами функцій органів і фізіологічних систем.

Самостійний вихід організму з такого стану, як правило, неможливий. У подібних випадках потрібно надання невідкладної лікарської допомоги.

Від **екстремальних** необхідно відрізнити **термінальні стани**, які представляють собою кінцеві етапи життя організму, граничний стан між життям і смертю.

**Термінальні стани** зазвичай є наслідком несприятливого перебігу екстремальних станів. Якщо при термінальному стані не проводяться інтенсивні лікарські заходи або вони неефективні, то настає клінічна і потім – біологічна смерть.

До термінальних станів відносять всі стадії вмирання – преагонію, агонію, клінічну смерть, а також початковий етап стану після успішної реанімації.

Екстремальні і термінальні стани мають як подібні, так і принципово різні їх ознаки.

**Схожість екстремальних і термінальних станів:** загальні причини, схожі ключові ланки патогенезу, граничне положення між життям і смертю, які загрожують загибеллю організму, вимагають невідкладної лікарської допомоги. Незважаючи на наявність спільних рис, обидві групи станів якісно відрізняються один від одного.

#### **Відмінності екстремальних і термінальних станів**

1. В основі термінальних станів лежать набагато більш важкі і в зв'язку з цим прогностично несприятливі процеси. Якщо не провести екстрених лікувальних заходів, термінальні стани набувають прогресуючого, необоротного перебігу, що веде до смерті. На відміну від цього, при деяких екстремальних станах (колапсах, іноді на початкових етапах шоку) можливі активація процесів адаптації, зменшення ступеня відхилень параметрів гомеостазу, підвищення рівня життєдіяльності організму і вихід із цих станів.

2. При термінальному стані, що розвинувся, поступово втрачається значимість природи причинного фактора, що його викликав. Патогенні ефекти його дії настільки великі, що специфіка причини термінального стану втрачає своє значення.

3. Незначна специфічність і механізмів **розвитку термінальних станів**. При різних видах цих станів ключовими ланками їх патогенезу стають гіпоксія, відхилення показників КОС, газового складу крові, токсемія та ін. На відміну від цього, при екстремальних станах виявляються як специфіка агента, який їх викликав, так і особливості механізмів розвитку. У зв'язку з цим проведення специфічної етіотропної і патогенетичної терапії екстремальних станів дозволяє блокувати їх розвиток і нормалізувати життєдіяльність організму.

До найчастіших і клінічно значущих **невідкладних станів** відносять колапс, шок, кому та отруєння.

#### **Причини екстремальних станів**

**Екстремальні чинники** відрізняються від інших патогенних агентів тим, що мають у конкретних умовах і при дії на конкретний організм вкрай високий, максимально інтенсивний, часто руйнівний ефект.

#### **Види екстремальних чинників**

Екстремальні чинники поділяються на екзогенні та ендогенні.

##### **1. Екзогенні екстремальні чинники**

*Фізичні:* механічні, електричні, термічні, барометричні, радіаційні, гравітаційні.

*Хімічні:* значний дефіцит/надлишок кисню, субстратів метаболізму, рідини; виражені інтоксикації ЛЗ, промисловими отрутами, кислотами, лугами.

*Біологічні:* значний дефіцит/надлишок екзогенних БАР; мікроби, паразити і гриби (токсини, продукти їх метаболізму і/або розпаду).

**2. Ендогенні екстремальні чинники** (несприятливий, важкий перебіг хвороб і хворобливих станів). До них відносяться виражена недостатність функцій органів і фізіологічних систем, значна крововтрата, масивні крововиливи в органи, надлишок продуктів імунних або алергічних реакцій, істотний дефіцит/надлишок БАР і/або їх ефектів, психічні перенапруження, травми.

#### **Умови, що сприяють виникненню екстремальних станів**

Фактори, що потенціюють ефекти екстремальних агентів. Наприклад, стан сенсibiliзованості організму може призвести до більш важкого перебігу анафілактичного шоку при дії алергену, наслідки крововтрати поглиблюються в умовах підвищеної температури.

ри повітря, СН при виконанні надмірного фізичного навантаження може призвести до кардіогенного шоку та ін.

*Реактивність організму* є умовою при дії екстремального фактора. На відміну від нормергічного реагування гіпер- або гіпергічний стан організму істотно полегшує виникнення, ускладнює перебіг та наслідки екстремального стану.

### Патогенез екстремальних станів

Екстремальні стани характеризуються стадійним розвитком. Виокремлюють три стадії:

- 1) активації адаптивних механізмів;
- 2) їх виснаження й недостатності;
- 3) екстремального регулювання життєдіяльності організму.

### КОЛАПС

Колапс – загальний стан, що гостро розвивається в результаті значної невідповідності ОЦК ємності судинного русла.

Характеризується недостатністю кровообігу, первинно циркуляторною гіпоксією, розладом функцій тканин, органів і їх систем.

**Безпосередньо причиною** колапсу є швидкий розвиток значного перевищення ємності судинного русла порівняно з ОЦК.

### Фактори ризику колапсу

Розвиток колапсу значною мірою залежить від ряду конкретних умов (факторів ризику):

- 1) фізичних характеристик навколишнього середовища (низької або високої температури, рівня барометричного тиску, вологості);
- 2) стану організму (наявності або відсутності будь-якої хвороби, патологічного процесу, психоемоційний статус та ін.).

Зазначені та інші умови можуть як сприяти, так і перешкоджати виникненню колаптоїдного стану, а також істотно впливати на тяжкість його перебігу та наслідки.

### Види колапсу

Крім найбільш частих – кардіогенного, гіповолемічного і вазодилатаційного колапсу, в практичній медицині часто виділяють різновиди колапсу з урахуванням його конкретної причини або групи споріднених причин: постгеморагічний, інфекційний, токсичний, радіаційний, панкреатичний, ортостатичний, гіпокапнічний та ін. (рис. 40).



Рис. 40. Види колапсу

### Причини колапсу

1. При зниженні величини викиду крові з шлуночків серця (ХОК) в судинне русло розвивається *кардіогенний колапс*. Це спостерігається при: гострій СН (спричиненій ішемією та інфарктом міокарда, значною браді- або тахікардією); станах, що ускладнюють приплив крові до серця (при стенозах клапанних отворів, емболії або стенозі судин системи легеневої артерії); за наявності перешкод для викиду крові з ЛШ (найбільш часто при стенозі аортальних клапанів).

2. При зменшенні ОЦК розвивається *гіповолемічний колапс*. До цього призводять гостра масивна кровотеча; швидке і значне зневоднення організму (при профузному проносі, отруєннях, підвищеному потовиділенні, нестримному блюванні); втрата великого обсягу плазми крові (при великих опіках); перерозподіл крові з депонуванням значної її кількості в венозних судинах, кровоносних синусах і капілярах (при шоку, гравітаційних переважаннях тощо).

3. При зниженні ЗПСТ розвивається *вазодилатаційний колапс*. Це може статися при: важких інфекціях, інтоксикаціях, гіпертермії, ендокринопатіях (при гіпотиреоїдних станах, гострій і хронічній надниркової недостатності), неправильному застосуванні ЛЗ (симпатолітиків, гангліоблокаторів, наркотиків, антагоністів кальцію), гіпокапнії, гіпоксії, надлишку в крові гістаміну, кінінів та ін.

#### **Патогенез колапсу**

#### **Особливості патогенезу різних видів колапсу**

Незважаючи на схожість патогенезу і проявів різних видів колапсу, деякі з них мають істотні відмінності.

**Постгеморагічний колапс.** Ініціальний патогенетичний фактор постгеморагічного колапсу – швидке і значне зменшення ОЦК (гіповолемія). Зростання в зв'язку з цим тону судин не усуває невідповідності їх ємності ОЦК, що істотно знизився. В результаті розвивається гіпоперфузія органів і тканин. Це призводить до зростаючої, спочатку циркуляторної, а потім змішаної (гемічної, тканинної) гіпоксії. Наслідком гіпоксії є прогресуючий розлад функцій НС, легень, нирок та ін. Для поповнення втраченої крові (головним чином її формених елементів за рахунок активації гемопоезу) потрібно декілька діб (у важких випадках не менше 7–12 діб). Тому для ліквідації постгеморагічного колапсу і його наслідків потрібно екстрене введення в організм розрахункової кількості цільної крові, еритроцитної маси, плазмозамінників, розчинів, що містять необхідну кількість іонів і компонентів буферних систем (бікарбонатної та ін.).

**Ортостатичний колапс.** Ініціальна ланка патогенезу ортостатичного колапсу – системна вазодилатація в результаті різкого зниження тону стінок артеріол, а також ємнісних судин. Спостерігається при різкому переході тіла у вертикальний стан із положення лежачи або сидячи, особливо після тривалої гіподинамії. При цьому відбувається активація холінергічних впливів на стінки судин у зв'язку з подразненням нейронів вестибулярних центрів при різкій зміні положення тіла. Важливий фактор ризику, а потім і патогенетична ланка ортостатичного колапсу – зниження реактивних властивостей стінок резистивних судин до вазопресорних речовин: КА, ангіотензину та ін. Однією з провідних причин цього може бути недостатність надниркових залоз (що обумовлює дефіцит КА і кортикостероїдів), розлад функцій кардіовазомоторного центру і гіпоталамусу (що викликає порушення тону стінок судин) і деякі інші.

**Токсикоінфекційний колапс.** Причиною токсикоінфекційного колапсу є патогенна дія на організм токсинів екзо- і ендогенного походження інфекційної або неінфекційної природи (токсини мікробів і паразитів при їх масовій загибелі, наприклад, у результаті антибактеріального лікування; продукти порушеного обміну речовин, фосфорорганічні сполуки, окис вуглецю та ін.). Токсини зумовлюють пряме нейро-, кардіо- та міотропне пошкодження, порушення метаболізму і реалізації ефектів вазопресорних і вазодепресорних агентів, розлади механізмів регуляції судинного тону і діяльності серця. В результаті розвивається виражене різною мірою зниження тону резистивних судин, величини серцевого викиду (ХОК), ОЦК. При значному і прогресуючому падінні зазначених показників спостерігаються швидко зростаючі розлади життєдіяльності організму і створюється загроза його життю.

#### **Основні ланки патогенезу і загальні прояви колапсу**

1. *Порушення функції ССС* є ініціальною і головною патогенетичною ланкою колапсу і характеризується неадекватністю кровопостачання органів і тканин.

Типові наступні циркуляторні розлади: знижені УОК і ХОК; гостра артеріальна гіпотензія; венозна гіперемія; перерозподіл кровотоку (депонування крові в ємнісних су-



динах черевної порожнини, легень, селезінки і гіперфузія мозку, серця, інших органів); порушення мікроциркуляції крові і лімфи; розвиток капілярно-трофічної недостатності.

2. **Розлад функції нервової системи** має важливу патогенетичну значимість. Колапс, як правило, супроводжується загальмованістю, апатією, байдужістю до подій; характерні тремор пальців рук, іноді судоми, гіпорексія, непритомність при значній гіперфузії і гіпоксії мозку.

3. **Порушення газообмінної функції легень**, про яке свідчать часте і поверхневе дихання, гіпоксемія, гіперкапнія в крові, що відтікає від легень.

4. **Розлад екскреторної функції нирок**. З огляду на те, що колапс характеризується гострою системною гіпотензією і в зв'язку з цим – гіперфузією нирок, у пацієнтів часто виявляється олігурія, гіперстенурія, гіперазотемія.

5. **Розлади систем крові і гемостазу**: гіповолемія; підвищення в'язкості крові (у зв'язку з виходом її рідкої частини через стінки судин, проникність яких в умовах гіпоксії збільшена); гіперагрегація тромбоцитів і еритроцитів; утворення тромбів; розвиток феномена сладжа.

Багато описаних вище проявів колапсу обумовлені розвитком гіпоксії, спочатку циркуляторної, а згодом змішаної (включаючи дихальну, гемічну, тканинну, субстратну). При зростанні тяжкості гіпоксії можуть розвинути значні розлади життєдіяльності організму, небезпечні для життя.

### ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ШОКОВИХ СТАНІВ

**Шок** (від англ. *shock* – удар, струс) являє собою умовне поняття, що означає цілий ряд синдромно подібних клінічних станів, що характеризуються **критичним зниженням кровотоку в тканинах** у поєднанні з **надмірним напруженням механізмів регуляції гомеостазу**.

**Шок** – загальний, вкрай важкий стан організму, що виникає під дією надмірних екстремальних факторів. Характеризується стадійним прогресуючим розладом життєдіяльності організму в результаті зростаючого порушення функцій нервової, ендокринної, серцево-судинної та інших життєво важливих систем.

Вихід пацієнта з шокowego стану можливий при проведенні екстрених і ефективних лікарських заходів. Без цього шок зазвичай призводить до термінального стану.

На рівні макроциркуляції можна виділити **п'ять клінічних синдромів**:

1. **Гостра недостатність кровообігу** – синдром, який характеризується зниженням серцевого викиду незалежно від венозного повернення.

2. **Гостра СН** – синдром, який характеризується зниженням серцевого викиду при нормальному або навіть підвищеному венозному поверненні.

3. **Гостра судинна недостатність** – синдром, який характеризується порушенням венозного повернення через збільшення ємності судинного русла.

4. **Непритомність** – синдром, який характеризується втратою свідомості в результаті короткочасного порушення кровопостачання мозку, викликаного гострою судинною недостатністю.

5. **Колапс** – гостра судинна недостатність, яка характеризується, перш за все, падінням судинного тону і відносним зменшенням ОЦК.

Важливою відмінною рисою **шоку** є те, що його викликає екстремальний фактор великої сили, який призводить до різного масштабу **руйнувань структурних елементів тканин і органів**.

**Причини шоку:**

1) різні варіанти травм (механічне пошкодження – руйнування, розриви, відриви, роздавлювання тканин; великі опіки, вплив електричного струму та ін.);

2) масивна крововтрата (як правило, поєднується з травмою);

3) переливання великого обсягу несумісної крові;

- 4) потрапляння у внутрішнє середовище сенсibiliзованого організму алергенів;
- 5) значна ішемія чи великий некроз органів (серця, нирок, печінки, кишечника та ін.).

### **Фактори ризику шоку**

Умовами, які потенціюють дію екстремальних факторів і сприяють **розвитку шоку**, є переохолодження і перегрівання організму, тривале голодування, нервово або психічне перезбудження, значна фізична втома, загальні гіпер- або гіперергічні стани, хронічні важкі хвороби. Індивідуальна реакція організму на даний екстремальний вплив: у лікарській практиці відомо багато випадків розвитку шоку при відносно невеликій травмі і разом із тим відсутність шокового стану при масованому пошкодженні організму.

### **Види шоку**

Загальноприйнятої класифікації шоку немає. Критерієм для диференціювання шоківих станів служить головним чином їх **причина**. З урахуванням цього до найбільш частих і клінічно значимих видів шоку відносять шок травматичний, опіковий, посттрансфузійний, алергічний (анафілактичний), електричний, кардіогенний, токсичний, психогенний (психічний) та ін.

### **Категорії шоку залежно від компоненту кровообігу**

1. Гіповолемічний (постгеморагічний): травматичний, опіковий.
2. Кардіогенний.
3. Судинний (пов'язаний зі зниженою резистентністю судин): септичний, анафілактичний.

У практичній медицині шоківі стани поділяють залежно від **тяжкості їх перебігу**: шок I ступеня (легкий), II (середньої тяжкості) і III ступеня (важкий).

### **Патогенез шоку**

При аналізі літератури, **присвяченій проблемі шоку**, звертають на себе увагу наступні моменти.

1. У патогенезі шоківих станів, незалежно від типу шоку, абсолютна більшість авторів визнають **первинними** порушення в системі кровообігу на рівні макроциркуляції з наступним порушенням мікроциркуляції; при цьому не заперечується безсумнівна роль ЦНС у формуванні шоку, яка виконує роль пускового механізму реакції гіперкатехоламінемії з наступним розвитком вазоконстрикції.

2. **Вторинними** визнаються порушення метаболізму, КОС, ендокринні та ферментативні розлади та ін.

### **Стадії шоку**

Незалежно від тяжкості клінічних проявів розрізняють дві стадії шоку, які послідовно розвиваються.

1. Спочатку спостерігається активація специфічних і неспецифічних адаптивних реакцій. Цю стадію раніше називали стадією генералізованого збудження, або еректильною. В останні роки її називають адаптивною (компенсаторною, непрогресуючою, ранньою).

2. Якщо процеси адаптації недостатні, розвивається друга стадія шоку. Раніше її називали стадією загального гальмування, або торпідною (від лат. *torpidus* – млявий). У даний час її називають стадією дезадаптації, або декомпенсації. На цій стадії виділяють дві підстадії: прогресуючу (яка полягає у виснаженні компенсаторних реакцій і гіпоперфузії тканин) і необоротну (в ході якої розвиваються несумісні з життям зміни).

### **Стадія компенсованого шоку**

Стадія адаптації шоку (компенсації) є результатом значного за тяжкістю і масштабом пошкодження органів і тканин екстремальним фактором, а також вторинних змін в організмі, що виникають під його впливом (*рис. 41.*)



Рис. 41. Патогенез шоку на стадії компенсації

### Нейроендокринна ланка

Надмірна генералізована активація нервової та ендокринної систем, розвивається в зв'язку з гіпераферентацією різних модальностей, характеризується значним посиленням ефекторних впливів на органи і тканини з боку САС та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної систем, викидом у кров гормонів ЩЗ, ПЗ й інших ендокринних залоз.

Наслідком цього є **гіперфункція** ССС і дихальної системи, нирок, печінки, інших органів і тканин. Прояви: гіпертензивні реакції, тахікардія, почастищення і поглиблення дихання, перерозподіл кровотоку в різних регіонах судинного русла, викид крові з депо. Зазначені реакції мають **адаптивну** спрямованість. Вони забезпечують в умовах дії екстремального фактора доставку до тканин і органів  $O_2$  і субстратів метаболізму, підтримання перфузійного тиску. У міру зростання ступеня пошкодження ці реакції набувають надлишкового, неадекватного і некоординованого характеру, що суттєво знижує їх ефективність. Це і визначає значною мірою важкий або навіть необоротний самопосилуючий перебіг шоківих станів.

**Свідомість** при шоку не втрачається. Зазвичай відзначається **нервове, психічне і рухове збудження**, що виявляється зайвою метушливістю, ажитованою промовою, прискореними відповідями на різні подразники (гіперрефлексією).

Ступінь порушень функцій органів і тканин, розладів обміну речовин, їх конкретне біологічне значення різні **залежно від різновиду шоку** і його тяжкості.

Специфіка шоківих стану виявляється, як правило, тільки на початковому етапі його розвитку. В подальшому залежно від зростання ступеня і масштабу розладів життєдіяльності провідного патогенетичного значення набуває тріада взаємопов'язаних і одночасно діючих патогенних факторів: **порушення гемодинаміки, гіпоксія і токсемія.**

### Гемодинамічна ланка стадії адаптації шоку

**Порушення гемодинаміки** при шоку є результатом розладів діяльності серця, зміни тону су резистивних і ємнісних судин, зменшення ОЦК, зміни в'язкості крові, зміни активності факторів системи гемостазу.

## **Розлади серцевої діяльності**

### ***Причини***

1. Пряма дія на серце екстремального фактора (механічної травми, токсину, важкої гіпоксії, електричного струму та ін.).
2. Кардіотоксичний ефект гіперкатехоламінемії, високого рівня в крові гормонів кори надниркових залоз і ЩЗ.

***Прояви порушення гемодинаміки при шоку:*** значна тахікардія, різні порушення ритму серця, зниження ударного і серцевого викидів, порушення центральної, органотканинної і мікрогемодинаміки, системний застій венозної крові, уповільнення струму крові в судинах мікроциркуляторного русла, найбільш виражене в венулах.

### ***Зміна тонуусу резистивних та ємнісних судин***

Під дією шокогенного фактора тонуус судин спочатку, як правило, зростає.

***Головна причина порушення гемодинаміки при шоку*** – підвищення активності САС і значне збільшення у зв'язку з цим рівня КА в крові. Протягом деякого часу підвищений тонуус стінок резистивних судин (артеріол) сприяє підтримці системного АТ.

### ***Наслідки збільшення тонуусу стінок ємнісних судин (венул)***

1. Підвищення припливу крові до серця.
2. Збільшення кровонаповнення, ударного викиду і як наслідок – перфузійного тиску.
3. Пізніше (у зв'язку зі змінами обміну речовин в органах і тканинах) накопичуються БАР, що знижують тонуус стінок судин (як резистивних, так і ємнісних). До цих речовин відносяться аденозин, біогенні аміни, гістамін.
4. Під дією екстремального фактора (особливо того, що викликає плазмо- або крововтрату) відбувається перерозподіл кровотоку.

***Прояви посилення тонуусу судин при шоку:*** збільшення кровотоку (або, щонайменше, відсутність зниження) в артеріях серця і мозку; одночасне зменшення кровотоку в судинах шкіри, м'язів, органів черевної порожнини, нирок (внаслідок вазоконстрикції). Цей феномен отримав назву **централізації кровотоку**.

### ***Причини посилення тонуусу судин при шоку***

1. Нерівномірний вміст адренорецепторів у різних судинних регіонах. Найбільше їх число виявлено в стінках судин м'язів, шкіри, органів черевної порожнини, нирок і значно менше – в судинах серця і ГМ.
2. Утворення в тканині міокарда і мозку великої кількості судинорозширювальних речовин – аденозину, простагліну, оксиду азоту (NO) та ін.

### ***Значення посилення тонуусу судин при шоку***

1. Адаптивне. Кровообіг серця і мозку в умовах феномена централізації кровотоку сприяє підтримці життєдіяльності організму в цілому. Навпаки, ішемія цих органів значно ускладнює перебіг шоку.
2. Патогенне. Гіпоперфузія судин шкіри, м'язів, органів черевної порожнини та нирок веде до розвитку в них ішемії, уповільнення струму в мікроциркуляторному руслі (особливо в посткапілярах і венулах), порушення реабсорбції рідини в венулах. Останнє обумовлює зменшення ОЦК і згущення крові. Зменшення ОЦК, зміна в'язкості крові і активності факторів системи гемостазу виявляються вже на ранньому етапі шоківих станів.

***Прояви посилення тонуусу судин при шоці:*** підвищення в'язкості крові, зниження її плинності, утворення тромбів у судинах мікроциркуляції; підвищення вмісту і/або активності факторів згортання крові. Останнє обумовлене головним чином ушкоджуючою дією шокогенного агента, гіперкатехоламінемією, виходом з пошкоджених клітин  $Ca^{2+}$  та іншими факторами. У сукупності розлади серцевої діяльності, тонуусу судинних стінок, підвищення проникності їх і порушення реабсорбції рідини в судинне русло ініціюють зростаюче порушення центрального і регіонарного кровообігу, а також мікрогемодинаміку при всіх різновидах шоку.

## **Прояви шоку на стадії компенсації**

**Нервова і ендокринна системи:** психічне і рухове збудження, активація САС, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, активація ШЗ, гіперрефлексія.

*Серцево-судинна система:* тахікардія, гіпертензивні реакції, централізація кровообігу, розлади органно-тканинної і мікрогемодинаміки, аритмії.

*Легені:* тахіпное з розвитком гіпокапнії.

*Система крові і гемостазу:* зменшення ОЦК, підвищення в'язкості крові, розлади в системі гемостазу (гіперкоагуляційно-тромботичний стан).

*Печінка:* активація глікогенолізу, зниження дезінтоксикаційної функції.

*Нирки:* олігурія, уремія.

## **Стадія декомпенсації шоку**

Стадія декомпенсації шоку (деадаптації, прогресуюча, необоротна, торпідна) – результат дії як самого екстремального фактора, так і прогресуючої недостатності функцій тканин, органів, їх систем, а також виснаження адаптивних можливостей організму.

На відміну від стадії компенсації шоку, ступінь і масштаб розладів значно більше виражені. Різноманітні патологічні зміни розвиваються одночасно і потенціюють одне одного. Найбільш часто спостерігається декомпенсація функцій нирок, легенів, печінки (синдроми «шокових нирок», «шокових легенів» та ін.). У цих умовах недостатність функції органів сягає крайнього ступеня. Це може стати причиною смерті пацієнта.

**Нейроендокринна ланка.** Свідомість на стадії декомпенсації не втрачається. Разом із тим при тяжкому перебігу шоку відзначаються ознаки загальмованості і сплутаність свідомості. Це проявляється тим, що пацієнт із затримкою і часто невлад відповідає на запитання, не завжди орієнтується в навколишньому оточенні. Інтенсивність нервових впливів і рівень гормонів або знижуються, або зберігаються на підвищеному рівні. Ефекти нервових і гормональних впливів прогресивно зменшуються, аж до відсутності.

## **Причини декомпенсації шоку**

1. Істотне пошкодження нервової та інших тканин.
2. Значні фізико-хімічні зрушення в тканинах (ацидоз, гіпергідратація та ін.).
3. Зниження чутливості (гіпосенситизація) клітин до гормонів і нейромедіаторів.
4. Падіння вираженості умовних і безумовних рефлексів (гіпорефлексія).
5. Зменшення вмісту в крові гормонів більшості залоз внутрішньої секреції.

Сукупність зазначених змін призводить до дисбалансу як вмісту нейромедіаторів і гормонів у плазмі крові й міжклітинній рідині, так і їх ефектів. Це є причиною розпаду функціональних і фізичних систем організму, що обумовлює дискоординацію і тенденцію до мінімізації функцій органів і тканин.

## **Гемодинамічна ланка декомпенсації шоку**

На цій стадії гемодинамічна ланка патогенезу шоку набуває ключового значення.

## **Причини декомпенсації шоку**

1. Прогресуюче порушення функції серця, розвиток недостатності його скорочувальної діяльності, а також аритмії.

2. Тотальне зниження тону резистивних і емнісних судин. Це усуває адаптивний феномен централізації кровообігу. Систолічний АТ при тяжкому перебігу шоку знижується до 60-40 мм рт. ст., що загрожує припиненням процесу фільтрації в клубочках нирок із розвитком уремії.

3. Подальше зниження ОЦК і підвищення в'язкості крові в зв'язку з виходом рідкої частини крові у міжклітинний простір.



Рис. 42. Патогенез шоку на стадії декомпенсації

**Прояви декомпенсації шоку:** тотальна гіперперфузія органів і тканин, істотний розлад мікроциркуляції, капіляротрофічна недостатність.

**Зміни в судинах мікроциркуляторного русла:** уповільнення швидкості кровотоку; поява в одних регіонах судинного русла великої кількості т. зв. плазматичних капілярів (у яких відсутні формені елементи крові), а в інших – капілярів, заповнених агрегатами клітин крові або з ознаками феномена сладжа й стазу. Зміни в системі гемостазу полягають у розвитку дисбалансу концентрації і/або активності факторів згортання, протизгортальної і фібринолітичної систем.

**Наслідки декомпенсації шоку:** ДВЗ-синдром, ішемія тканин, дистрофічні зміни в органах і тканинах, некроз тканин, геморагії в них.

#### Гіпоксична ланка

**Причини:** системні розлади гемодинаміки, гіповентиляція легень, зменшення ОЦК, порушення функції нирок, розлади обміну речовин.

**Наслідки декомпенсації шоку:** розвиток вираженої гіпоксії змішаного типу, некомпенсований ацидоз. У таких умовах посилюються розлади обміну речовин, накопичуються продукти порушеного метаболізму і ще більш пригнічуються функції органів і тканин.

#### Токсемічна ланка декомпенсації шоку характеризується:

1) збільшенням вмісту в крові та інших біологічних рідинах продуктів порушеного метаболізму і фізіологічно активних речовин (наприклад, молочної та ПВК, жирних кислот, поліпептидів, біогенних амінів);

2) накопиченням в крові сполук:

– що вивільняються з пошкоджених і зруйнованих клітин (ферментів, денатурованих білків, іонів, різних включень та ін.);

– що утворюються в організмі у зв'язку з недостатністю функцій печінки і нирок індолів, фенолів, скатолів, сечовини, сечової кислоти і ряду інших.

Зазначені речовини значно посилюють пошкодження органів.

#### Метаболічна ланка декомпенсації шоку виявляється за наступними показниками:

1) домінуванням процесів катаболізму білків, ліпідів, вуглеводів, складних їхніх сполук (ЛП, глікопротеїнів, фосфоліпідів та ін.);

- 2) мінімізацією інтенсивності обміну речовин і пластичних процесів у клітинах;
- 3) гіпергідратацією клітин;
- 4) накопиченням у біологічних рідинах недоокислених речовин (молочної кислоти та ін.);
- 5) збільшенням у тканинах рівня продуктів ліпопероксидації.

**Клітинна ланка декомпенсації шоку** характеризується зростаючим пригніченням активності ферментів і життєдіяльності клітин, пошкодженням й руйнуванням мембран, порушеннями міжклітинних взаємодій.

**Прояви шоку на стадії декомпенсації**

**Нервова і ендокринна системи:** психічна і рухова загальмованість, сплутана свідомість, низька ефективність нейроендокринної регуляції, гіпорексія.

**Серцево-судинна система:** СН, аритмії, артеріальна гіпотензія, колапс, перерозподіл кровотоку, капіляротрофічна недостатність.

**Легені:** дихальна недостатність («шокові легені»).

**Система крові і гемостазу:** депонування крові, зміни в'язкості крові, тромбогеморагічний синдром.

**Печінка:** печінкова недостатність («шокова печінка»).

**Нирки:** ниркова недостатність (НН) («шокові нирки»).

Дата	Бал	Підпис викладача

## ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ СТАНІВ ЕТІОЛОГІЯ И ПАТОГЕНЕЗ КОМАТОЗНИХ СТАНІВ

**Актуальність теми.** Екстремальними (критичними, невідкладними) станами називаються стани, зумовлені впливом на організм патогенних факторів, виражених за силою або тривалістю впливу, і характеризуються значним порушенням метаболізму, життєво важливих функцій організму. Внаслідок цього виникає безпосередня загроза життю, яка потребує негайних лікувальних заходів. Знання етіології та патогенезу екстремальних станів є необхідним для проведення лікування та запобігання цим небезпечним явищам.

**Мета заняття** – вивчити основні види екстремальних станів, причини виникнення та механізми їх розвитку, патогенетичне лікування.

**Конкретні цілі:**

1. Засвоїти поняття «екстремальні стани».
2. Знати види екстремальних станів.
3. Вміти пояснити етіологію та патогенез уремії, печінкової, гіпоглікемічної та діабетичної ком.

**Базисні знання та навички:**

1. Пояснювати механізми підтримки артеріального тиску та його регуляції (каф. нормальної фізіології).
2. Характеризувати особливості енергетичного забезпечення нейронів головного мозку (каф. нормальної фізіології).
3. Оцінювати роль нирок та печінки у підтримці гомеостазу (каф. нормальної фізіології).

### ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Кома. Зміни та придушення свідомості.
2. Причини коми.
3. Класифікація коми.
4. Патогенез коматозних станів.
5. Клінічні прояви, перебіг та вихід із коматозних станів.
6. Терапія екстремальних станів.

## ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

**Кома** не належить до самостійних захворювань, вона завжди свідчить про розвиток важкого, часто загрозливого для життя стану, що вимагає невідкладного лікування.

Загальним і основним симптомом коматозного стану будь-якого походження є **глибока втрата свідомості**, обумовлена ураженням життєво важливих відділів ГМ.

Порушення свідомості прийнято поділяти на **зміни свідомості** і на **пригнічення свідомості**.

**Зміни свідомості** – продуктивні форми порушення свідомості, що розвиваються на тлі неспання. Вони характеризуються розладом психічних функцій, зіпсутим сприйняттям навколишнього середовища і власної особистості та, як правило, не супроводжуються знерухомленістю. До них відносять делірій, аменцію і паморочні розлади свідомості. Вони є провідними проявами більшості психічних захворювань і розглядаються в психіатрії.

**Делірій** характеризується хибним афективним сприйняттям навколишнього оточення і подій, власної ролі в них (ілюзіями); спонтанними ендогенними зоровими і/або слуховими відчуттями (галюцинаціями); мовним і руховим збудженням. У стані делірію пацієнт бере активну участь у подіях, які відчуває (він може нападати, оборонятися, рятуватися, яскраво описувати «видимі» їм образи, «веде бесіду» з відсутнім співрозмовником).

**Аменція** характеризується незв'язністю (розірваністю) мислення; порушенням орієнтування, сприйняття оточуючих предметів, подій і власної особистості; хаотичним, безладним збудженням; нецілеспрямованою руховою активністю. У разі одужання пацієнт не пам'ятає того, що відбувалося з ним в період аменції (амнезія).

**Паморочний стан свідомості** характеризується порушенням орієнтування в навколишньому оточенні, відчуженістю від реальних подій, що відбуваються; поведінкою, заснованою на галюцинаціях (зазвичай страхітливого характеру); раптовим початком і припиненням, нерідко агресивними вчинками. Епізод сутінкового стану амнезується.

**Пригнічення свідомості** – непродуктивні форми порушення свідомості, що характеризуються дефіцитом психічної активності зі зниженням рівня неспання, виразним пригніченням інтелектуальних функцій і рухової активності.

Для визначення ступеня пригнічення свідомості добре себе зарекомендувала т. зв. шкала Глазго (шотландська шкала). Оцінка ступеня пригнічення свідомості оцінюється в балах. Наприклад, при 8 балах і вище пацієнт має хороші шанси на поліпшення; менше 8 балів – ситуація, що загрожує життю; 3–5 – досить імовірний летальний результат (особливо якщо виявлені фіксовані зіниці).

У практиці для оцінки рівня свідомості застосовують таку **класифікацію порушення свідомості**, рекомендовану Міністерством охорони здоров'я в якості робочої.

1. **Ясна свідомість**.

2. **Оглушення** – стан обмеженого неспання; зазвичай поєднується з сонливістю: помірне (I), глибоке (II).

3. **Сопор** – стан ареактивності, з якого хворого можна вивести тільки на короткий час при інтенсивній повторній стимуляції.

4. **Кома** – стан ареактивності, з якого хворого неможливо вивести шляхом стимуляції; при глибокій комі можуть бути відсутні навіть примітивні захисні рефлексії: помірна (I), глибока (II), позамежна (III).

**Оглушення** є результатом підвищення (під дією патогенного чинника) порога збудливості. У зв'язку з цим оглушення характеризується зниженням чутливості організму до зовнішніх подразників. При оглушенні відзначається збереження свідомості на тлі різного ступеня порушення послідовності, логічності і ясності мислення (сплутаність свідомості); гіподинамія; дезорієнтованість у ситуації; підвищена сонливість (сомнолентність). Сильні подразники (звуковий, світловий, больовий) лише тимчасово виводять пацієнта зі стану оглушення, який нерідко передує сопору.



**Сопор** – стан, що характеризується загальним гальмуванням психічної активності, значним пригніченням свідомості (але не повною його втратою, на відміну від коми), втратою довільних рухів, при збереженні рефлексів (на відміну від коми) на сильні звукові, світлові та больові подразники. Останнє виражається, зазвичай, короткочасними руховими реакціями, стогоном, рухом м'язів. Нерідко сопор вважають етапом розвитку коми, що передуює втраті свідомості (тобто розвитку власне коми).

**Ступор.** Від різних видів порушення і втрати свідомості необхідно відрізнити ступор. При ступорі свідомість не втрачається. Ступор – стан, що характеризується повною нерухомістю, ослабленням або відсутністю реакцій на зовнішні звукові, світлові та больові подразники на тлі збереженої свідомості.

Ступор часто розвивається у пацієнтів із психічними (наприклад, при шизофренії), а також з важкими соматичними (наприклад, при вираженому синдромі мальабсорбції) захворюваннями, при ряді депресивних станів (наприклад, після втрати близької людини) і сильних психогенних травмах, що розвиваються при дії різних екстремальних факторів.

**Кома** – стан організму, який характеризується різким порушенням ВНД, що проявляється глибокою втратою свідомості, порушенням функції всіх аналізаторів (рухового, шкірного, зорового, слухового, нюхового), а також розладом функції життєво важливих органів і систем.

#### **Причини коми**

Кому викликають різні фактори, їх прийнято поділяти на екзогенні та ендогенні. Останні можуть бути інфекційними та неінфекційними.

**Екзогенні фактори** – патогенні агенти навколишнього середовища, як правило, надзвичайної сили, токсичності та/або руйнівного характеру.

#### **Приклади:**

1. Різні травмуючі (ГМ) фактори (електричний струм, механічна травма).
2. Термічні впливи (перегрів, сонячний удар, переохолодження).
3. Значні коливання барометричного тиску (гіпо- і гіпербарії).
4. Нейротропні токсини (алкоголь, наркотики, седативні, барбітурати та ін.).
5. Інфекційні агенти (нейротропні віруси, ботуліністичний і правцевий токсини, збудники малярії, черевного тифу, холери).
6. Екзогенна гіпоксія і аноксія.
7. Променева енергія (великі дози проникаючої радіації).

**Ендогенні фактори**, які призводять до розвитку коми, є результатом важких розладів життєдіяльності організму. Вони спостерігаються при несприятливому перебігу різних хвороб і хворобливих станів. Ці стани призводять до значних відхилень від норми життєво важливих параметрів і констант, надлишку або дефіциту субстратів обміну речовин і/або кисню в організмі.

#### **Приклади:**

1. Патологічні процеси в мозку (ішемія, інсульт, пухлина, абсцес, набряк та ін.).
2. Недостатність кровообігу (гіпоксія мозку).
3. Дихальна недостатність (гіпоксія мозку при астмі, асфіксії, набряку легенів).
4. Патологія системи крові (масований гемоліз еритроцитів, виражена анемія).
5. Ендокринопатії (гіпоінсулінізм, гіпо- та гіпертиреоз, недостатність надниркових залоз).
6. Печінкова недостатність, порушення системи травлення (синдром мальабсорбції, кишкова аутоінтоксикація і/або аутоінфекція).
7. Ниркова недостатність.
8. Коматозні стани розвиваються в ряді випадків при тяжкому прогресуючому перебігу колапсу та шоку.

#### **Класифікація**

У класифікаціях коми, побудованих за етіологічним принципом, описано понад 30 її видів, з яких частина відноситься не до окремих захворювань, а до груп хвороб або синдромам.

### **Первинна церебральна кома**

В основі лежить пригнічення функцій ЦНС у зв'язку з первинним ураженням ГМ.

1. Кома травматична (лат. *coma traumaticum*) обумовлена ураженням ЦНС при ЧМТ.
2. Кома епілептична (лат. *coma epilepticum*) розвивається при епілептичному нападі.

3. Кома апоплектична (лат. *coma apoplecticum*) розвивається при гострих порушеннях мозкового кровообігу.

4. Кома менінгеальна (лат. *coma meningeale*) розвивається внаслідок інтоксикації при інфекційних менінгітах.

5. Кома апоплектиформна (лат. *coma apoplectiforme*) обумовлена вторинними порушеннями мозкового кровообігу, наприклад, при інфаркті міокарда.

6. Кома пухлина розвивається при пухлинах мозку та його оболонках.

### **Гіпоксична кома**

Кома гіпоксична (лат. *coma hypoxicum*) обумовлена пригніченням клітинного дихання внаслідок недостатнього надходження  $O_2$  в тканини або блокування дихальних ферментів. Синонім: кома аноксична (*coma anoxicum*). Розрізняють наступні варіації гіпоксичної коми.

1. Гіпоксемічна кома, пов'язана з недостатнім надходженням  $O_2$  ззовні (гіпобарична гіпоксемія, задушення) або з порушенням транспорту  $O_2$  кров'ю при анеміях, важких гострих розладах кровообігу.

1.1 Кома анемічна (лат. *coma anaemicum*) – гіпоксична кома, обумовлена тяжкою анемією.

1.2 Кома астматична (лат. *coma asthmaticum*) – кома, яка розвивається під час нападу БА або як наслідок астматичного стану.

2. Кома респіраторна (лат. *coma respiratorium*) – гіпоксична кома, обумовлена недостатністю зовнішнього дихання. Розвивається при ДН внаслідок значних порушень газообміну в легенях, обумовлена не тільки гіпоксією, але й декомпенсованим ацидозом у зв'язку з **гіперкапнією**. Синоніми: кома респіраторно-ацидотична (лат. *coma respiratorium acidoticum*), кома респіраторно-церебральна (лат. *coma respiratorium cerebrale*).

### **Ендокринна кома**

Кома, обумовлена порушенням метаболізму внаслідок недостатнього синтезу гормонів, надлишкової їх продукції або передозування гормональних препаратів.

#### **Кома, викликана нестачею гормонів**

1. Діабетична (лат. *coma diabeticum*) обумовлена різкою недостатністю **інсуліну** при ЦД, що призводить до значної **гіперглікемії** з **гіперосмосом** плазми і до **кетоацидозу**. Називається також гіперглікемічною і кетоацидотичною.

2. Гіпокортикоїдна (лат. *coma hypocorticoideum*) обумовлена гострою недостатністю кори **надниркових залоз**. Синонім: кома надниркова (лат. *coma suprarenale*).

3. Гіпопітуїтарна (лат. *coma hypopituitarium*) обумовлена різким зниженням **секреції гормонів гіпофіза**. Синонім: кома гіпофізарна (лат. *coma hypophysiale*).

4. Гіпотиреоїдна (лат. *coma hypothyreoidium*) обумовлена різким зменшенням секреції або утилізації тиреоїдних гормонів. Синонім: **мікседематозна кома** (лат. *coma myxoedematosum*).

#### **Кома, викликана надлишком гормонів**

1. Тиреотоксична (лат. *coma thyreotoxicum*), обумовлена різким збільшенням вмісту тиреоїдних гормонів у крові.

2. Гіпоглікемічна (лат. *coma hypoglycaemicum*) – часткова або повна втрата свідомості, обумовлена різким зниженням вмісту глюкози в крові; спостерігається при неадекватній інсулінотерапії і при гормонально активних інсуліномах.

### **Токсична кома**

До токсичних ком (*coma toxicum*) відносяться коми, обумовлені впливом екзогенної отрути або ендогенної інтоксикації при печінковій або нирковій недостатності, токсико-інфекціях, панкреатиті, різних інфекційних хворобах.

1. Алкогольна (лат. *coma alcoholicum*) обумовлена отруєнням алкоголем.

2. Барбітурова (лат. *coma barbituricum*) обумовлена отруєнням похідними барбітурової кислоти (фенобарбітал, люмінал).
3. Чадна обумовлена отруєнням окисом вуглецю.
4. Холерна (лат. *coma choleraicum*) обумовлена отруєнням бактеріальними токсинами в поєднанні з порушеннями водно-електролітного балансу при холері.
5. Екламптична (лат. *coma eclampticum*) розвивається при екламптичному нападі.
6. Гіперосмолярна (лат. *coma hyperosmolaricum*) обумовлена різким підвищенням осмотичного тиску плазми крові. Виникає на тлі високої гіперглікемії, як правило, без високої кетонемії (частіше при ЦД 2-го типу).
7. Гіперкетонемічна (лат. *coma hyperketonaemicum*) – діабетична кома, обумовлена накопиченням в організмі кетонових тіл (ацетону, ацетооцтової і бета-оксимаєляної кислот).
8. Гіперлактацидемічна (лат. *coma hyperlactacidaemicum*) обумовлена різким збільшенням вмісту в крові молочної кислоти, як правило, при ЦД. Синонім: кома лактацидотична (лат. *coma lactatacidoticum*).
9. Печінкова (лат. *coma hepaticum*) обумовлена печінковою недостатністю.
10. Уремічна (лат. *coma uraemicum*) обумовлена нирковою недостатністю.

#### **Кома, пов'язана зі втратою електролітів, води та енергетичних речовин**

1. Голодна (лат. *coma famelicum*) розвивається при різко вираженій аліментарній дистрофії. Синонім: кома аліментарно-дистрофічна (лат. *coma alimentodys-trophicum*).
2. Гіпонатріємічна кома при синдромі неадекватної продукції АДГ.
3. Гемолітична (лат. *coma haemolyticum*), обумовлена гострим масивним гемолізом. Малярійна (лат. *coma malariale*) – гемолітична кома при малярії, що розвивається під час малярійного пароксизму.
4. Хлорпенічна (лат. *coma chlorpenicum*), обумовлена значною втратою організмом хлоридів, наприклад, при нестримному блюванні, проносі. Синоніми: кома гіпохлоремічна (лат. *coma hypochloraemicum*), кома хлоргідропенічна (лат. *coma chlorhydropenicum*), кома хлоропривна (лат. *coma chloroprivum*).

#### **Патогенез коматозних станів**

Незалежно від причин, патогенез коматозних станів включає кілька загальних ключових ланок. Гіпоксія, порушення процесів енергозабезпечення клітин, інтоксикація, розлади КОС, дисбаланс іонів й рідини, порушення електрогенезу, дисбаланс вмісту БАР і їх ефектів розвиваються в усіх органах і тканинах. Однак найбільше вони виражені в мозку. Саме тому обов'язковою ознакою коми є втрата свідомості. Пошкодження інших тканин і органів, важкі порушення нейроендокринної регуляції їх функцій зумовлюють прогресуючу поліорганну недостатність і наростаюче пригнічення життєдіяльності організму в цілому.

#### **1. Гіпоксія і порушення процесів енергозабезпечення**

Розлад кисневого забезпечення тканин і органів є або **причиною коми**, або її **патогенетичною ланкою**. При цьому спостерігається порушення субстратного забезпечення клітин, що обумовлює недостатність біологічного окислення в них.

Ресинтез АТФ в нейронах мозку забезпечується в основному за рахунок енергії окислення глюкози в реакціях тканинного дихання. Нейрони ГМ, що і в нормі є найбільш кисневозалежними структурами, в умовах гіпоксії стають найбільш уразливим об'єктом в організмі.

На масу мозку, що становить близько 2 % маси тіла, доводиться приблизно 20 % (!) серцевого викиду крові. Разом з тим в мозку (як і в серці) відсутні запаси АТФ. У зв'язку з цим припинення (або зменшення) доставки до мозку  $O_2$  і/або субстратів метаболізму виключає можливість його нормального функціонування. Припинення мозкового кровообігу вже через 8–10 с призводить до критичного дефіциту  $O_2$  і порушень енергетичного забезпечення нейронів. Результатом стає втрата свідомості. Протягом наступних 4–7 хв відбувається виснаження глюкози, а також пригнічення (у зв'язку зі зростаючим ацидозом) анаеробного метаболізму, що супроводжуються непоправним витрачанням енергії

АТФ. У зв'язку з цим пригнічується специфічна діяльність нейронів, втрачається свідомість і починають розвиватися дистрофічні процеси, які швидко прогресують. Розпад у нейронах великомолекулярних органічних сполук, а також накопичення в них надлишку  $\text{Na}^+$  і деяких інших іонів сприяють значному підвищенню внутрішньоклітинного осмотичного і онкотичного тиску. Це, в свою чергу, призводить до гіпергідратації нервових клітин, що поєднується з виходом рідини із судин в інтерстицій (тобто до набряку мозку), венозною гіперемією і крововиливами в речовину мозку.

Навіть при підтримці мозкового кровотоку на рівні близько 20 % від нормального розвиваються делірії, сопор або кома. Нейрони ГМ більшою мірою пошкоджуються в умовах ішемії, ніж гіпоксемії. При нормальному перфузійному тиску в судинах мозку, навіть при зниженні  $\text{PaO}_2$  до 30 мм рт. ст. і нижче не виявляється ознак некрозу нейронів.

**Пошкодження клітин при комі** посилюється в зв'язку з розладом процесів транспорту енергії АТФ від місць їх продукції в мітохондріях (у процесі тканинного дихання) і цитозолі (в процесі гліколізу).

**Порушення енергозабезпечення клітин у кінцевому підсумку** обумовлює їх дисфункцію, розвиток дистрофії і розлад пластичних процесів у них. Найбільшою мірою це виражене в мозку і серці. У зв'язку з цим у пацієнтів, що знаходяться в комі, втрачена свідомість, знижена виразність або відсутні рефлекси; розвиваються аритмії і недостатність скоротливої функції серця, а також артеріальна гіпотензія; порушується частота і періодичність роботи нейронів дихального центру, зменшується обсяг альвеолярної вентиляції, що призводить до ДН і збільшенню гіпоксії.

## **2. Інтоксикація**

Кома будь-якого походження характеризується накопиченням в організмі токсичних речовин. Вони потрапляють в організм ззовні (при комах екзогенного генезу) і утворюються в ньому самому (при ендогенних комах).

Токсичні речовини, а також продукти їх метаболізму мають найбільшу патогенну дію на нейрони стовбура і великих півкуль мозку, залози внутрішньої секреції, серце, печінку, нирки, клітини крові. Токсини пошкоджують мембранні структури і ферменти клітин. У зв'язку з цим пригнічується функція нейронів кіркових і підкіркових структур. Це, в свою чергу, веде до порушень діяльності ССС, ДС, ендокринної та травної систем, нирок, печінки, систем крові, гемостазу та ін.

Інтоксикацію організму продуктами метаболізму посилює порушення дезінтоксикаційної функції печінки і екскреторної діяльності нирок. Так, при діабетичній комі в крові значно підвищуються рівні КТ, МК та ПВК. При цьому, наприклад, надлишок ацетоуксусної кислоти істотно пригнічує активність нейронів мозку і вегетативних гангліїв.

При печінковій комі в крові значно підвищується вміст путресцину, кадаверину, похідних фенолу, індолу, скатолу (утворюються в товстій кишці при розпаді білка), а також амонійних сполук (вуглекислий і карбаміновокислий амоній, гідроокис амонію). У нормі ці сполуки інактивуються в печінці і виводяться нирками з організму. Однак при печінковій і/або нирковій недостатності названі токсичні сполуки і їх деривати потенціюють ушкодження мозку та інших органів, посилюючи важкість стану пацієнта.

**3. Розлади КОС.** Відхилення показників КОС при коматозних станах – закономірне явище при комі будь-якого походження.

### **1. Ацидоз** (розвивається в більшості випадків).

Причини при коматозних станах: гіпоксія циркуляторного, респіраторного, гемічного і тканинного типу; порушення функцій нирок (пригнічення ацидо- і амоніогенезу, зниження екскреторної їх функції); розлад функцій печінки (пригнічення інактивації КТ). Це збільшує ступінь ацидозу.

**2. Алкалоз** (розвивається значно рідше і, як правило, реєструється тимчасово). Може спостерігатися в період гіпервентиляції легень або при печінковій комі, що супроводжується значним збільшенням вмісту в крові іонів амонію.

**4. Дисбаланс іонів та води.** Порушення вмісту і співвідношення між окремими іонами в цитоплазмі, міжклітинній та інших біологічних рідинах є важливою ланкою патогенезу коми, особливо при її тяжкому перебігу.

**Прояви:** втрата клітинами  $K^+$ , розвиток гіперкаліємії, збільшення в клітинах  $[H^+]$ , збільшення внутрішньоклітинного  $[Na^+]$ , гіпонатріємія (внаслідок зниження активності  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази плазмолемі і пошкодження мембран клітин). Також характерне зменшення  $[Cl^-]$  і/або  $[HCO_3^-]$ . Деякі варіанти коми (наприклад, ниркова або печінкова) характеризуються іншими змінами іонного балансу. Названі варіанти коматозних станів можуть супроводжуватися збільшенням в крові рівня альдостерону (у зв'язку з його підвищеним синтезом в надниркових залозах або зниженням інактивації в печінці), що обумовлює реабсорбцію  $Na^+$  і виведення  $K^+$  у каналцях нирок із розвитком гіпернатріємії та гіпокаліємії відповідно. Гіперосмія та гіперонкія є результатом гідролізу великомолекулярних сполук (ЛП, протеогліканів, глікогену та ін.) до молекул середнього і малого розміру (протеїнів, амінокислот, глюкози, МК).

#### **Наслідки**

1. Гіпергідратація клітин мозку та інших органів.
2. Збільшення вмісту рідини у міжклітинному просторі.
3. Збільшення обсягу рідини в судинному руслі (гіперволемія).
4. набряк мозку і легень.
5. Діарея, блювання, поліурія (при гіпохлоремічній, діабетичній, гіперосмолярній комі), що можуть спричиняти спочатку прогресуючу позаклітинну, а потім і тотальну гіпогідратацію.
6. Значне підвищення в'язкості крові.
7. Порушення органо-тканинної і мікрогемодинаміки.
8. Дисемінована агрегація формених елементів крові, її гіперкоагуляція і тромбоз.

**5. Порушення електрогенезу.** Розлад процесів енергозабезпечення клітин, пошкодження їх мембран і ферментів закономірно зумовлюють порушення: формування МП і ПД; збудливості (зниження, підвищення); проведення збудження. Найбільшою мірою це проявляється в структурах мозку і серця.

**Наслідки:** порушення свідомості аж до її втрати, судоми, розлади функцій нервових центрів (перш за все дихального і кардіовасомоторного), розвиток серцевих аритмій, включаючи фібриляцію шлуночків.

#### **6. Дисбаланс БАР та їх ефектів**

##### **Прояви:**

1. Порушення синтезу і вивільнення клітинами БАР різних класів: нейромедіаторів, гормонів, цитокінів та ін.
2. Розлад процесів активації, інактивації, доставки БАР до клітин-мішеней.
3. Порушення взаємодії БАР з їх клітинними рецепторами.
4. Розлад відповіді клітин-мішеней. Останнє обумовлене пошкодженням мембран клітин і внутрішньоклітинних посередників реалізації ефектів гормонів, медіаторів і цитокінів.
5. Розпад фізіологічних і функціональних систем.
6. Мінімізація функцій органів і тканин, енерговитрат і пластичних процесів.
7. Перехід на так зване метаболічне регулювання функцій органів і тканин. Зазвичай це передує розвитку термінального стану.

##### **Прояви коми**

1. **Гіпертермія** характерна для коми при перегріванні, нейроінфекціях (гнійний менінгіт), загальних інфекціях (важка грипозна інфекція, черевний тиф та ін.), іноді при соматичних бактеріальних захворюваннях (крупозна пневмонія), епілепсії.

2. **Зміни шкіри і СО:** блідість (при уремії, тромбозі мозкових судин, анемії), гіперемія обличчя (при алкогольній комі, крововиливі в мозок), вишневе забарвлення (при отруєнні СО), жовтяничність (при печінковій комі), блідо-сірий колір (при аліментарній дистрофії, онкологічних захворюваннях), бронзовий колір (при хворобі Аддісона), волога

і покрита потім шкіра (при гіпоглікемічній комі), сухість шкіри з розчісами (при уремічній, печінковій і гіперглікемічній комі). Певне значення має дослідження тургору шкіри. При деяких захворюваннях, що супроводжуються зневодненням організму і призводять до розвитку коми, відзначається значне зниження тургору шкіри. Ця ознака особливо виражена при діабетичній комі. Аналогічне зниження тургору очних яблук при діабетичній комі робить їх м'якими, що добре визначається пальпаторно.

3. **Особливості СО при комах різної етіології.** При обстеженні СО слід звернути увагу на забарвлення, ступінь вологості. Жовтяничність склер зазвичай виявляється при печінковій комі, анеміях. При огляді язика наявність свіжих прикусів і рубців від старих прикусів має наводити на думку про епілепсію. Для уремічної коми характерна надзвичайна сухість язика. Виражені набряки підшкірної клітковини можуть виявлятися у хворих при уремічній та печінковій комі.

4. **Особливості дихання хворого при різних типах коми.** Для коматозного стану характерне порушення ритму дихання. Велике гучне дихання Куссмауля нерідко спостерігається при діабетичній і печінковій комі. При мозковій комі зазвичай з'являється хропіння. Нерідко у хворих в комі відзначається дихання Чейна–Стокса з поступовим посиленням, а потім ослабленням глибини дихальних рухів аж до появи паузи в дихальних рухах (період апное). Важливе діагностичне значення має визначення запаху повітря, що видихається хворим. Для уремічної коми характерний запах аміаку, іноді настільки сильний, що відчувається вже при вході в кімнату, де лежить хворий. При діабетичній комі в повітрі, що видихається, майже завжди визначається запах ацетону, що трохи нагадує запах прілих яблук.

5. **Особливості стану ССС.** Велике значення має дослідження пульсу та АТ у хворих у комі. Брадикардія з напругою пульсу і високим АТ відзначається при еклампсії, на початкових стадіях мозкової коми. Висока АТ виявляється зазвичай у хворих з уремічною комою. При діабетичній комі визначаються низький АТ і тахікардія. Виявлення грубої неврологічної симптоматики у вигляді геміплегії або геміпарезу свідчить про гостре порушення мозкового кровообігу як причину коми. Високі показники АТ реєструються при апоплектичній комі (крововилив в мозок). **Брадикардія** спостерігається при апоплектичній, травматичній (при внутрішньочерепній гематомі) комі та тій, що розвивається при пухлині мозку, атріовентрикулярній блокаді, при екзотоксичній комі, пов'язаній з отруєнням β-адреноблокаторами, наперстянкою, при гіперкаліємії різного походження.

6. **Мідріаз** спостерігається при комі, пов'язаній з отруєнням холінолітиками (атропін, беладонна, циклодол та ін.), при чадній та аліментарно-дистрофічній комі.

7. **Міоз** характерний для гіперглікемічної (діабетичної), а також уремічної коми, для коми при отруєнні морфіном та опіатами.

8. **Анізокорія** спостерігається при деструктивній, апоплектичній та травматичній комі.

9. **Судомні напади** характерні для епілептичної, а також екламптичної коми.

10. **Міоклонічні сипання м'язів.**

11. **Рання сухожильна арефлексія.**

12. **Виділяють також вегетативний стан (апатичний синдром).** Якщо він триває більше 1 міс, його позначають як хронічний вегетативний стан. Зазвичай це результат значного ураження ГМ – кори, лімбічної системи, базальних ядер при збереженому мозковому стовбурі. У хворих зберігається самостійне дихання і функція ССС. Характерне чергування періодів удаваного неспання і сну. За відсутності рухової активності (крім реакцій на подразнення або випадкові рухи) хворі періодично відкривають очі, хоча не усвідомлюють навколишнього оточення і не реагують на мовні стимули. Відновлення при хронічному вегетативному стані трапляється вкрай рідко. Вищі психічні та соціальні функції невідновні.

## **Клінічні прояви та перебіг**

Кома може розвиватися раптово (майже миттєво), швидко (за період від кількох хвилин до 1–3 год) і поступово – протягом декількох годин або днів (повільний розвиток коми).

У практичному відношенні певні переваги має класифікація, що передбачає виділення прекоми і 4 ступенів тяжкості (стадій розвитку) коматозного стану.

### **Прекома**

1. Розлад свідомості характеризується сплутаністю, помірним оглушенням.
2. Загальмованість, сонливість або психомоторне збудження; можливі психотичні стани (наприклад, при токсичній, гіпоглікемічній комі).
3. Цілеспрямовані рухи недостатньо координовані.
4. Вегетативні функції і соматичний статус відповідають характеру і тяжкості основного і супутніх захворювань.
5. Всі рефлекси збережені (їх зміни можливі при первинно-церебральній комі та комі, зумовленій нейротоксичними отрутами).

### **Кома I ступеня**

1. Виражене оглушення, сон (сплячка), гальмування реакцій на сильні подразники, включаючи больові.
2. Хворий виконує нескладні рухи, може ковтати воду і рідку їжу, самостійно повертається в ліжку, але контакт з ним значно утруднений.
3. М'язовий тонус підвищений.
4. Реакція зіниць на світло збережена, нерідко відзначається косоокість, маятнико-подібні рухи очних яблук.
5. Шкірні рефлекси ослаблені, сухожилльні – підвищені (знижені).

### **Кома II ступеня**

1. Глибокий сон, **сопор**.
2. Контакт з хворим не досягається.
3. Різке ослаблення реакцій на біль.
4. Рідкі спонтанні рухи некоординовані (хаотичні).
5. Відзначаються патологічні типи дихання (гучне, стридорозне, Куссмауля, Чейна–Стокса та ін., частіше з тенденцією до гіпервентиляції).
6. Можливі мимовільні сечовипускання і дефекація.
7. Реакція зіниць на світло різко ослаблена, міоз.
8. Корнеальний і глотковий рефлекси збережені, шкірні рефлекси відсутні, виявляються пірамідні рефлекси.
9. М'язова дистонія, спастичні скорочення, фібриляції окремих м'язів, горметонія (різке напруження м'язів кінцівок змінюється їх розслабленням і появою ранньої контрактури м'язів).

### **Кома III ступеня (або «атонічна»)**

1. Свідомість, реакція на біль, корнеальні рефлекси відсутні.
2. Глотковий рефлекс пригнічений.
3. Міоз, відсутність реакції зіниць на світло.
4. Сухожилльні рефлекси і тонус м'язів дифузно знижені (можливі періодичні локальні або генералізовані судоми).
5. Сечовипускання і дефекація мимовільні.
6. АТ знижений.
7. Дихання аритмічне, часто пригнічене до рідкісного, поверхневого, температура тіла знижена.

### **Кома IV ступеня (поза межна)**

1. Повна арефлексія, атонія.
2. Мідріаз.
3. Гіпотермія.
4. Глибоке порушення функцій довгастого мозку з припиненням спонтанного дихання, різким зниженням АТ.

### **Вихід з коматозного стану**

1. Вихід з коматозного стану під впливом лікування характеризується поступовим відновленням функцій ЦНС, зазвичай у порядку, зворотному їх пригніченню.
2. Спочатку з'являються корнеальні, потім рефлекси зіниць, зменшується ступінь вегетативних розладів.
3. Відновлення свідомості проходить стадії оглушення, сплутаної свідомості, іноді відзначаються марення, галюцинації.
4. Нерідко в період виходу з коми спостерігається різке рухове занепокоєння з хаотичними дискоординованими рухами на тлі оглушення стану.
5. Можливі судомні напади з подальшим сутінковим станом.

### **Терапія екстремальних станів**

Невідкладні лікувальні заходи при екстремальних станах базуються на реалізації чотирьох основних принципів: етіотропного, патогенетичного, саногенетичного і симптоматичного.

**Етіотропна терапія екстремальних станів** має на меті припинення або зниження сили і масштабу патогенної дії екстремального агента. Це досягається різними методами, які залежать від типу невідкладного стану: зупинкою кровотечі; припиненням дії низької або високої температури; нормалізацією вмісту  $O_2$  у повітрі, що вдихається; усуненням недостатності функцій органів, дефіциту гормонів або їх ефектів; застосуванням анти-токсичних засобів.

**Патогенетичне лікування екстремальних станів** має на меті блокувати механізми розвитку екстремальних станів. Ця мета досягається зазвичай шляхом впливу на ключовий або ключові, обов'язкові ланки патогенезу. До них відносяться розлади кровообігу, дихання, розвиток гіпоксії, зрушення КОС, дисбаланс іонів та ін.

**Саногенетична терапія екстремальних станів** має на меті активацію та/або потенціювання механізмів захисту, компенсації, пристосування і відновлення пошкоджених або втрачених структур і функцій організму. Забезпечується шляхом стимуляції функцій серця, дихання, нирок, печінки та інших органів і тканин; активації процесів репарації, систем дезінтоксикації, ліквідації надлишку кисневих і ліпідних радикалів та ін.

**Симптоматичне лікування екстремальних станів** передбачає усунення неприємних, тяжких симптомів і відчуттів, які поглиблюють стан пацієнтів: головного болю, відчуття страху смерті, каузалгії, гіпо- чи гіпертензивних реакцій та ін.

Крім реалізації описаних вище загальних принципів терапії екстремальних станів, у кожного конкретного пацієнта проводиться комплекс індивідуальних заходів, який враховує характеристики конкретного екстремального впливу, особливості реагування на нього даного потерпілого, динаміку і виразність розладів життєдіяльності при тому чи іншому варіанті екстремального стану.

Дата	Бал	Підпис викладача



*Навчальне видання*

# ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ОРГАНІВ И СИСТЕМ

**Методичні вказівки  
для самостійної позааудиторної  
підготовки студентів  
(спеціальність «Медицина» і «Стоматологія»)**

Упорядники Ніколаєва Ольга Вікторівна  
Мирошніченко Михайло Сергійович  
Бібіченко Вікторія Олександрівна  
Павлова Олена Олексіївна  
Ковальцова Марина Вікторівна  
Коляда Олег Миколайович  
Кузнецова Мілена Олександрівна  
Кузьміна Ірина Юріївна  
Кучерявченко Марина Олександрівна  
Литвиненко Олена Юріївна  
Морозов Олександр Володимирович  
Огнева Лілія Гарієвна  
Сафаргаліна-Корнілова Надія Асхатівна  
Сулхдост Інна Олександрівна  
Шевченко Олександр Миколайович  
Шутова Наталія Анатоліївна

Відповідальний за випуск

М.С. Мирошніченко



Редактор Є. В. Рубцова  
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум.-друк. арк. 33,0. Зам. № 22-34226.

---

**Редакційно-видавничий відділ**  
**ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022**  
**izdatknurio@gmail.com      vid.redact@knu.edu.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.