

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра клінічної лабораторної діагностики

## **МІНЕРАЛЬНИЙ ОБМІН ТА ЙОГО ПОРУШЕННЯ. ФУНКЦІОНАЛЬНА БІОХІМІЯ ТКАНИН**

### **ПРАКТИКУМ**

*для самостійної аудиторної та позааудиторної підготовки до  
практичних занять і ліцензійного іспиту «Крок-Б»*

студента \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ групи IV курсу II медичного факультету  
спеціальності: **224 «Технології медичної діагностики та лікування»**

Запоріжжя  
2021

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі  
(протокол № від 2021 р.)*

**Укладачі:**

*С. В. Павлов - д-р біол. наук, доцент;  
С. В. Горбачова – д-р біол. наук, доцент;  
С. А. Біленький - канд. мед. наук, доцент;  
Н. В. Бухтіярова - канд. мед. наук, доцент;  
Л. В. Баранова - канд. фарм. наук, ст. викладач;  
К. В. Левченко – канд. мед. наук, асистент;  
Ю. В. Никітченко – асистент;  
К. А. Бурака – асистент;  
Д. В. Робота – асистент;  
О. О. Марічева – асистент.*

**Рецензенти:**

*М. І. Романенко - д-р фарм. наук, професор кафедри біохімії ЗДМУ.  
М. М. Баударбекова – канд. мед. наук, доцент кафедри патологічної анатомії та судової  
медицини ЗДМУ.*

*За загальною редакцією зав. кафедрою клінічної лабораторної діагностики доцента,  
доктора біол. наук Павлова С.В.*

**Мінеральний обмін та його порушення. Функціональна біохімія**  
М62 **тканин:** практикум для самостійної аудиторної та позааудиторної підготовки до практичних занять і ліцензійного іспиту «Крок-Б» студентів 4 курсу ІІ медичного факультету спеціальності 224 «Технології медичної діагностики та лікування» / уклад. : С.В. Павлов, С.В. Горбачова, С.А. Біленький [та ін.]; за заг. ред. Павлова С.В. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. – 102 с.

Запропонований практикум є необхідним навчальним посібником для вивчення клінічної біохімії студентами четвертого курсу ІІ медичного факультету спеціальності «Технології медичної діагностики та лікування».

Практикум містить тематичний план лекцій та практичних занять з модулю 2. Для кожного заняття вказана актуальність теми, що вивчається, мета заняття, перелік теоретичних питань для підготовки та необхідний обсяг навчального матеріалу для засвоєння теми. Обов'язковими елементами викладення змісту виконання лабораторних робіт є детальне роз'яснення принципів методу та безпосередньо методики виконання роботи, клініко-діагностичне значення методу в практичній медицині. Крім того, практикум містить тестовий контроль вихідного рівня знань і тести ліцензійного іспиту «КРОК-Б».

Зміст і об'єм практикуму відповідають кількості годин, які відведені на вивчення модулю 2 (2 кредити/60 годин), змісту відповідних розділів робочої програми з клінічної біохімії для студентів спеціальності «Технології медичної діагностики та лікування» в умовах кредитно-модульної системи навчання.

В практикумі міститься вся необхідна інформація щодо індивідуальної самостійної роботи студентів, а також питання для підготовки до складання змістових модулів та підсумкового модульного контролю з модулю 2. Все вище зазначене допоможе студентам при підготовці до практичних занять, модульного контролю та здачі ліцензійного іспиту «КРОК-Б».

## ЗМІСТ:

|                                             |     |
|---------------------------------------------|-----|
| 1. Тематичний план лекцій                   | 4   |
| 2. План лабораторно-практичних занять       | 5   |
| ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 3:                         |     |
| 3. Заняття № 1                              | 7   |
| 4. Заняття № 2                              | 18  |
| 5. Заняття № 3                              | 32  |
| 6. Заняття № 4                              | 42  |
| 7. Заняття № 5                              | 54  |
| ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 4:                         |     |
| 8. Заняття № 6                              | 57  |
| 9. Заняття № 7                              | 66  |
| 10. Заняття № 8                             | 79  |
| 11. Заняття № 9                             | 86  |
| 12. Заняття № 10                            | 97  |
| 13. Заняття № 11                            | 102 |
| 14. Підсумковий контроль засвоєння модулю 2 | 104 |
| 15. Рекомендована література                | 107 |

## ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН ЛЕКЦІЙ

| №<br>п/п                                                                                | Тема                                                                                                                                      | Кількість<br>годин |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Модуль 2. МІНЕРАЛЬНИЙ ОБМІН ТА ЙОГО ПОРУШЕННЯ.<br/>ФУНКЦІОНАЛЬНА БІОХІМІЯ ТКАНИН</b> |                                                                                                                                           |                    |
| 1                                                                                       | Загальна характеристика системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК). Система гемостазу та її функціонування в нормі та при патології | 2                  |
| 2                                                                                       | Протизгортальна і фібринолітична системи та їх функціонування в нормі та при патології                                                    | 2                  |
| 3                                                                                       | Функціональна біохімія печінки. Клініко-біохімічні критерії її захворювань                                                                | 2                  |
| 4                                                                                       | Функціональна біохімія сполучної тканини Клініко-біохімічні критерії її захворювань                                                       | 2                  |
| 5                                                                                       | Функціональна біохімія нервової тканини Клініко-біохімічні критерії її захворювань                                                        | 2                  |
| 6                                                                                       | Сучасні методи біохімічних досліджень. Контроль якості лабораторних досліджень. Побудова контрольних карт                                 | 2                  |
| <b>Всього</b>                                                                           |                                                                                                                                           | <b>12</b>          |

## ПЛАН ЛАБОРАТОРНО-ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ

| <b>Модуль 2. МІНЕРАЛЬНИЙ ОБМІН ТА ЙОГО ПОРУШЕННЯ.<br/>ФУНКЦІОНАЛЬНА БІОХІМІЯ ТКАНИН</b> |                                                                                                                                     |                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| №<br>з/п                                                                                | Тема                                                                                                                                | Кількість<br>годин |
| <b>Змістовий модуль 3: ОБМІН ВОДИ І ЕЛЕКТРОЛІТІВ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ</b>           |                                                                                                                                     |                    |
| 1                                                                                       | Обмін води та електролітів. Регуляція водно-мінерального обміну та його порушення ( <i>семінар</i> )                                | 3                  |
| 2                                                                                       | Обмін натрію та калію в нормі та при патології                                                                                      | 3                  |
| 3                                                                                       | Обмін кальцію та фосфору в нормі та при патології                                                                                   | 3                  |
| 4                                                                                       | Обмін заліза та його порушення                                                                                                      | 3                  |
| 5                                                                                       | Контроль засвоєння змістового модулю 3                                                                                              | 3                  |
| <b>Змістовий модуль 4: ФУНКЦІОНАЛЬНА БІОХІМІЯ ТКАНИН ТА ОРГАНІВ</b>                     |                                                                                                                                     |                    |
| 6                                                                                       | Буферні системи крові. Регуляція кислотно-лужного стану та його порушення ( <i>семінар</i> )                                        | 3                  |
| 7                                                                                       | Загальна характеристика системи регуляції агрегатного стану крові. Система гемостазу, її функціонування в нормі та при патології    | 3                  |
| 8                                                                                       | Протизгортальна і фібринолітична системи та їх функціонування в нормі та при патології. Дослідження системи РАСК ( <i>семінар</i> ) | 3                  |
| 9                                                                                       | Біохімічні функції печінки в нормі та при патології, їх лабораторна діагностика                                                     | 3                  |
| 10                                                                                      | Контроль якості лабораторних досліджень. Побудова контрольних карт                                                                  | 3                  |
| 11                                                                                      | Контроль засвоєння змістового модулю 4                                                                                              | 3                  |
| 12                                                                                      | <b>Підсумковий контроль засвоєння модулю 2</b>                                                                                      | 3                  |
| <b>Всього годин</b>                                                                     |                                                                                                                                     | <b>36</b>          |

## *Змістовий модуль 3*

**ОБМІН ВОДИ І ЕЛЕКТРОЛІТІВ В НОРМІ  
ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ.**

## ЗАНЯТТЯ № 1

### 1. ТЕМА: Обмін води та електролітів. Регуляція водно-мінерального обміну та його порушення (семінар)

### 2. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ:

Вивчення водно-електролітного обміну та молекулярних механізмів його порушень – патологічних станів, які характеризуються надмірним накопиченням в організмі води (гіпергідратація) або її дефіцитом (дегідратація, ексікоз), що супроводжуються електролітним дисбалансом або без нього – відіграє важливу роль для їх корекції. Особливе значення в цьому відіграють лабораторні методи діагностики.

### 3. МЕТА ЗАНЯТТЯ:

Сформулювати чіткі уявлення у студентів про обмін води та електролітів, його значення, регуляцію обміну, патобіохімію порушень та методику їх діагностики.

### 4. ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Осмолярність плазми можна обчислити за формулою:

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

де Осм – осмолярність плазми, мосмоль/л;

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

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

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

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

Осмолярність є однією з найважливіших констант організму. Адже її зміна в одному з секторів неминуче призводить до перерозподілу води – виникає надлишок води (гіпергідратація) в секторі з вищою осмолярністю та



одночасно зневоднення іншого. Якщо клітина перебуває в ізотонічному розчині (0,9% хлорид натрію або 5% глюкози), вона не втрачає і не набуває води. В гіперотонічному розчині, тобто в середовищі з більшою осмолярністю, клітина зморщується внаслідок зневоднення, а в гіпотонічному – навпаки набухає (якщо надходження води не припинити, це призведе до розривання клітини – осмотичний лізис).

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

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

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

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

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

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

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

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

хвилин) супроводжується підвищенням вмісту води в м'язах за рахунок внутрішньо-клітинної води, що пов'язано з підвищенням гідратації білків м'язів.

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

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

Крім цього, приблизно 10-15% води утворюється в процесі обміну речовин (**ендогенна або метаболічна вода**): при окисленні до кінцевих продуктів ( $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ ) 100 г жирів вивільняється 107,1 мл води, 100 г вуглеводів – 55,6 мл, а такої ж кількості білків – 41,3 мл. Таким чином, за добу в організмі людини може утворитися 350-400 мл ендогенної води.

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

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

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

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

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

Обмін води в організмі регулюється центральною нервовою системою і гормонами залоз внутрішньої секреції. В основі регуляції водного обміну

лежить підтримання сталості осмотичного тиску, а основною регуляторною системою обміну води є система «гормони – нирки».

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

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

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

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

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

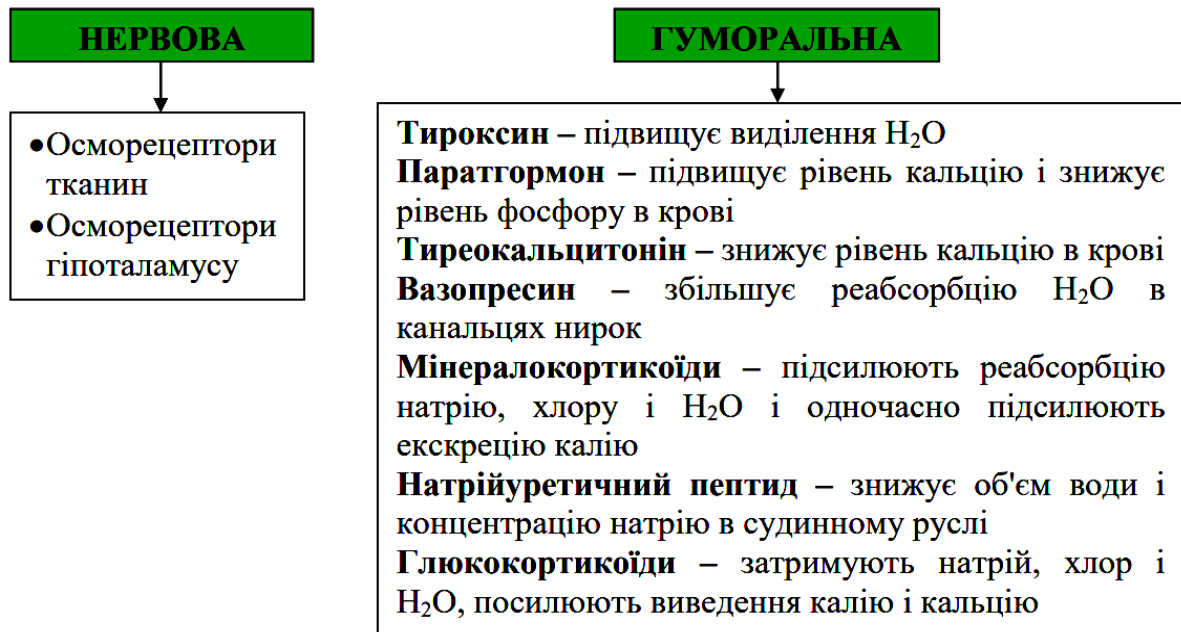
Загальна схема регуляції водно-електролітного балансу представлена на наступній сторінці.

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

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

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

### СХЕМА РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ОБМІНУ



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

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

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

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

### Характеристика та причини виникнення різних варіантів порушень водного-електролітного обміну

|                    | Дегідратація                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Гіпергідратація                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Гіпотонічна</b> | Розвивається при втраті солей (передусім, катіонів натрію) без адекватної втрати води. Виникає при блюванні, діареї, введенні діуретиків, при гіпоальдостеронізмі тощо.                                                                                                                                                                                                                               | Зумовлена надмірним надходженням безсольових рідин, порушенням виведення води при нирковій недостатності, гіперсекреції антидіуретичного гормону (синдром Пархона) чи порушенням каналцевої реабсорбції іонів (синдроми Барттера-Шварца, Гітельмана). Вода накопичується в усіх водних сегментах рівномірно, виникають гіпонатріємія та гіпоосмолярність. Також це може виникнути у хворих з порушеною видільною функцією нирок при введенні їм значних об'ємів розчину глюкози. |
| <b>Ізотонічна</b>  | Розвивається в разі аномально збільшеного виведення натрію (найчастіше з секретом залоз травного каналу). Причинами є повторне блювання, проноси, формування великих трансудатів (асцит), крово- та плазмовтрати при опі-ках, перитонітах, панкреатитах тощо. Нирки реагують зменшенням діурезу (олігурія, анурія), підвищується залишковий азот крові. Можуть розвинутиися коматозний стан і колапс. | Це збільшення позаклітинного об'єму рідини без порушення осмотичного тиску. Може бути наслідком серцевої недостатності (збільшується об'єм крові без порушення осмолярності), гіпопротеїнемії при нефротичному синдромі, коли об'єм крові залишається сталим завдяки переміщенню рідкої частини в інтерстиціальний сегмент (з'являються набряки кінцівок, може розвинутиися набряк легенів).                                                                                     |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Гіпертонічна</b> | <p>Пов'язана з втратою води без втрати натрію. Виникає в людей, які не мають доступу до води; залишених без догляду хворих, що не реагують на відчуття спраги; після аномально великого виділення води без наступної компенсації; у хворих з нецукровим і цукровим діабетом; при центральних розладах осморегуляції (пухлини мозку, черепно-мозкова травма). Це також може викликати сольова інтоксикація (введення надлишку хлориду натрію аліментарного чи ятрогенного походження).</p> | <p>Збільшення об'єму рідини в позаклітинному просторі з одночасним зростанням осмотичного тиску та зневодненням клітин. Затримка натрію не супроводжується адекватним затриманням води, позаклітинна рідина стає гіпертонічною і вода виходить з клітин для досягнення стану осмотичної рівноваги. Причини порушення: пиття морської води, черепно-мозкова травма тощо. Якщо стан зберігається тривалий час, може настати смерть у зв'язку з ушкодженням клітин ЦНС.</p> |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 5. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ.

### 5.1. ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Біологічна роль води. Розподіл води в організмі
2. Поняття про осмолярність (осмоляльність) розчинів. Референтні значення та способи обчислення осмолярності плазми
3. Регуляція водно-електролітного обміну
4. Характеристика та діагностика гіпоосмолярної гіпогідратації
5. Характеристика та діагностика ізоосмолярної гіпогідратації
6. Характеристика та діагностика гіперосмолярної гіпогідратації
7. Характеристика та діагностика гіпоосмолярної гіпергідратації
8. Характеристика та діагностика ізоосмолярної гіпергідратації
9. Характеристика та діагностика гіперосмолярної гіпергідратації.

### 5.2 САМОСТІЙНА РОБОТА НА ЗАНЯТТІ

(виконується за індивідуальними завданнями для кожного студента).

## 6. МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ:

1. Вкажіть фактори, які обумовлюють розвиток набряків?
  - A. підвищення венозного тиску; підвищення онкотичного тиску крові
  - B. підвищення онкотичного тиску міжклітинної рідини; зниження венозного тиску
  - C. підвищення венозного тиску; зниження осмотичного тиску міжклітинної рідини
  - D. зниження онкотичного тиску крові; підвищення осмотичного тиску міжклітинної рідини
  - E. підвищення онкотичного тиску крові; зниження осмотичного тиску міжклітинної рідини
2. Причинами тотальної гіперосмолярної гіпогідратації можуть є всі наведені, окрім:
  - A. адипсія
  - B. дефіцит АДГ

- С. гіпоальдостеронізм  
 D. тривалий профузний пронос  
 E. є всі наведені
3. Яким буде альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, якщо виник гіпоонкотичний стан крові при нормальній концентрації загального білку в ній?  
 A. зниженим  
 B. підвищеним  
 C. не зміненим  
 D. будь-яким з наведених  
 E. закономірностей змін не існує
4. Яке твердження вірне?  
 A.  $\text{Na}^+$  знижує гідрофільність білкових колоїдів, а  $\text{K}^+$  та  $\text{Ca}^{+2}$  її підвищують  
 B.  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  підвищують гідрофільність білкових колоїдів, а  $\text{Ca}^{+2}$  її знижує  
 C.  $\text{K}^+$  знижує гідрофільність білкових колоїдів, а  $\text{Na}^+$  та  $\text{Ca}^{+2}$  її підвищують  
 D.  $\text{Ca}^{+2}$  та  $\text{K}^+$  знижують гідрофільність білкових колоїдів, а  $\text{Na}^+$  її підвищує  
 E.  $\text{Na}^+$  та  $\text{Ca}^{+2}$  підвищують гідрофільність білкових колоїдів, а  $\text{K}^+$  її знижує
5. Вкажіть послідовність реалізації осмонормалізуючого механізму:  
 1) підвищення продукції АДГ  
 2) гіпернатріємія  
 3) посилення реабсорбції води в збірних трубочках нефронів  
 4) нормалізація  $[\text{Na}^+]$  в плазмі  
 5) підвищення осмолярності плазми  
 6) збудження центральних і периферичних осморорецепторів  
 7) збільшення ОЦК  
 A. 2,7,5,6,1,3,4  
 B. 2,3,5,6,1,7,4  
 C. 2,5,6,1,3,7,4  
 D. 2,5,6,3,7,1,4  
 E. 2,3,5,6,7,1,4
6. Набряки, в патогенезі яких провідна роль належить онкотичному фактору, виникають при всіх зазначених станах, крім:  
 A. при запаленні  
 B. при голодуванні  
 C. при нефротичному синдромі  
 D. при печінковій недостатності  
 E. виникають при всіх
7. Вкажіть місця синтезу основних гормонів, які регулюють обмін води та електролітів:  
 A. альдостерон – пучкова зона кори наднирників, вазопресин – аденогіпофіз  
 B. альдостерон – клубочкова зона кори наднирників, вазопресин – нейрогіпофіз  
 C. альдостерон – клубочкова зона кори наднирників, вазопресин – гіпоталамус  
 D. альдостерон – клубочкова зона кори наднирників, вазопресин – аденогіпофіз  
 E. альдостерон – пучкова зона кори наднирників, вазопресин – гіпоталамус

8. Функціональними антагоністами за впливом на обмін води та електролітів є:
- A. альдостерон та вазопресин
  - B. альдостерон та натрій-уретичний пептид
  - C. антидиуретичний гормон та натрій-уретичний пептид
  - D. антидиуретичний гормон та вазопресин
  - E. немає правильної відповіді
9. Секреція антидиуретичного гормону посилюється при:
- A. підвищенні осмолярності крові та зменшенні ОЦК
  - B. підвищенні осмолярності крові та збільшенні ОЦК
  - C. зниженні осмолярності крові та зменшенні ОЦК
  - D. зниженні осмолярності крові та збільшенні ОЦК
  - E. в усіх випадках
10. Найбільша кількість води в клітинах утворюється при окисленні до кінцевих продуктів:
- A. білків
  - B. жирів
  - C. вуглеводів
  - D. утворюється однакова кількість для всіх
  - E. при їх окисленні вода не утворюється

## 7. ЛІТЕРАТУРА (див. стор. 107)

### ЗАНЯТТЯ №2

#### 1. ТЕМА: Обмін натрію та калію в нормі та при патології. Визначення натрію та калію в біологічних рідинах

#### 2. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ:

Первинний або вторинний електролітний дисбаланс різного ступеню вираженості спостерігається при багатьох патологічних станах. Одне з найважливіших місць в ньому належить катіонам натрію та калію. Тому лабораторні методи визначення зазначених катіонів надзвичайно важливі для правильної діагностики.

#### 3. МЕТА ЗАНЯТТЯ:

Засвоїти біологічну роль натрію та калію в організмі людини, прояви порушень їх обміну та лабораторні методи визначення зазначених катіонів.

#### 4. ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ

**Натрій** – основний катіон позаклітинної рідини. Його концентрація в плазмі крові становить 135-150 ммоль/л. Натрій входить до складу всіх тканин і рідин організму. Із загальної кількості натрію в організмі 50% його знаходиться в позаклітинній рідині, 6% – у клітинах, 44% – у кістках. Кістки – це основне депо натрію.



У дорослої людини масою тіла 70 кг кількість натрію у організмі складає  $\approx 4200$  ммоль ( $\approx 60$  ммоль/кг маси тіла). 90% цієї кількості знаходиться в позаклітинному водному середовищі, а решта – внутрішньоклітинно. Концентрації  $\text{Na}^+$  у міжклітинній рідині та в плазмі крові приблизно рівні. В організмі натрій знаходиться переважно у вигляді солей  $\text{NaCl}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ : на частку іонної форми припадає 85%, а приблизно 15% входить до складу білків.

Рекомендоване добове споживання натрію становить 65-100 ммоль (1,5-2,3 г натрію, що відповідає 3,8-5,8 г  $\text{NaCl}$ ). Добова кількість натрію, яка надходить з їжею, складає 80-160 ммоль/добу. 95% натрію видаляється нирками, 4,5% – з калом і близько 0,5% через шкіру. Менше 1% натрію, відфільтрованого в ниркових клубочках, виділяється з сечею, а решта реабсорбується в ниркових каналцях.

Натрій підтримує осмотичний тиск, визначає трансмембранний рух води, стан збудливості нервової та м'язової тканини, регулює сталість біоелектричного потенціалу мембран клітин та ін. У дорослих баланс натрію дорівнює нулю, а у дітей – позитивний, тому що збільшення маси тіла дитини на 1 кг супроводжується затримкою 3 г натрію.

Зниження концентрації натрію в плазмі крові (**гіпонатріємія**) обумовлено безсольовою дієтою, посиленням потовиділенням, важкими тривалими пологами, гострою і хронічною недостатністю надниркових залоз, діабетичним ацидозом, цирозом печінки, нефротичним синдромом, інтерстиціальним нефритом.

В більшості випадків гіпонатріємія – це порушення водного обміну (відносний надлишок води в порівнянні з запасами натрію в організмі). Найбільш поширена її причина – це зниження виділення води нирками в результаті підвищеної секреції вазопресину під впливом неосмотичних стимулів.

За ступенем важкості (в залежності від **рівня  $\text{Na}^+$** ) розрізняють *легку* (130-134 ммоль/л), *помірну* (125-129 ммоль/л) та *важку* ( $<125$  ммоль/л) ступені гіпонатріємії.

За тривалістю гіпонатріємії виділяють її **гостру** (задокументована тривалість  $<48$  год) та **хронічну** (задокументована тривалість  $\geq 48$  год., а також кожен випадок гіпонатріємії з незадокументованою тривалістю, якщо клінічні та анамнестичні дані не вказують на гостру гіпонатріємію) форми.

Залежно від **осмоляльності плазми** (не розрахованої, а виміряної !) розрізняють наступні варіанти гіпонатріємії:

**1) гіпотонічна гіпонатріємія** – іони натрію є найважливішим осмолітом позаклітинного простору, тому зменшення їх концентрації найчастіше супроводжується гіпотонією позаклітинної рідини та переміщенням позаклітинної води до внутрішньоклітинного простору, що призводить до набряку клітин. Найчастіша причина – затримка води при синдромі неадекватного антидіурезу (*англ.* SIAD); у переважної більшості пацієнтів – це синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (синдром Пархона). Вона, в свою чергу, ділиться на:

а) **гіпотонічна гіпонатріємія з гіповолемією** – це наслідок часткової компенсації втрат натрію та води безелектролітними розчинами: через шкіру (надмірне потовиділення, опіки), через шлунково-кишковий тракт (блювання, діарея, виразки слизової оболонки ШКТ), через нирки (переважно втрата натрію – діуретики, дефіцит мінералокортикоїдів, *salt losing nephritis* (сільвтрачаючий нефрит), вроджені та набуті тубулопатії, церебральний синдром сольового виснаження) та ін.

б) **гіпотонічна гіпонатріємія з ізоволемією** (найчастіший варіант гіпонатріємії) – SIAD, дефіцит глюкокортикоїдів, важке тривале фізичне навантаження, первинна полідипсія, тривале дотримання дієти з низьким вмістом натрію, гіпотиреоз, надмірна чутливість до АДГ, мутація рецептора V<sub>2</sub> (аквапорину 2).

в) **гіпотонічна гіпонатріємія з гіперволемією** – підвищена секреція вазопресину при патологічних станах зі зниженням внутрішньосудинного об'єму (хронічна серцева недостатність, цироз печінки з асцитом, нефротичні набряки); надмірний прийом безелектролітних рідин, якщо знижене виділення вільної води (гостре пошкодження нирок, хронічна хвороба нирок у пізній стадії).

**2) негіпотонічна гіпонатріємія (ізотонічна чи гіпертонічна)** – наслідок підвищеної концентрації осмотично-активних речовин в плазмі, який призводить до переміщення води з внутрішньоклітинного до позаклітинного простору і розвитку гіпонатріємії розведення. Залежно від концентрації цих сполук осмоляльність плазми може бути в межах норми або підвищеною. Найчастіша причина такої гіпонатріємії – це виражена гіперглікемія (зростання рівня глюкози в плазмі на кожні 5,5 ммоль/л від рівня 5,5 ммоль/л зменшує натріємію на 2,4 ммоль/л). Менш часті причини: в/в інфузія манітолу, введення рентгенконтрастних речовин у великому об'ємі або потрапляння в кров ізотонічного розчину манітолу, сорбітолу або гліцину, які використовуються під час трансуретральної резекції аденоми простати.

В якості прикладу алгоритму лабораторної діагностики порушень мінерального обміну, на наступній сторінці наведений алгоритм діагностики гіпонатріємії.

**Псевдогіпонатріємія (несправжня гіпонатріємія)** – це удавано знижена концентрація натрію в сироватці крові внаслідок високої концентрації ліпідів або парапротеїнів (осмоляльність плазми в даному випадку – в межах норми). В такому разі фактичну величину натріємії дає визначення концентрації натрію в нерозведеному зразку з використанням іоноселективного електроду. Якщо цей метод не доступний, то визначають концентрації тригліцеридів, холестерину і загального білка в плазмі.

**Гіпернатріємію** (підвищення вмісту натрію в плазмі крові **>148 ммоль/л**) спостерігають при олігурії або анурії будь-якого походження, гіперфункції кори надниркових залоз (синдромі Кушинга, первинному альдостеронізмі, деяких формах вродженої дисфункції кори наднирників – дефіцит 17 $\alpha$ - або 11 $\beta$ -гідро-ксилаз), тривалому застосуванні кортикостероїдів, АКТГ, при парентеральних введеннях гіпертонічного розчину натрію, різкому обмеженні

рідини. Частіше гіпернатріємія спричинена втратою води чи гіпотонічних розчинів або недостатнім надходженням води (при цьому кількість натрію в організмі не змінюється або зменшується), рідше причиною є надмірне надходження натрію (кількість натрію в організмі зростає).

Хронічною вважається гіпернатріємія, яка утримується більше 48 годин.

Причини гіпернатріємії:

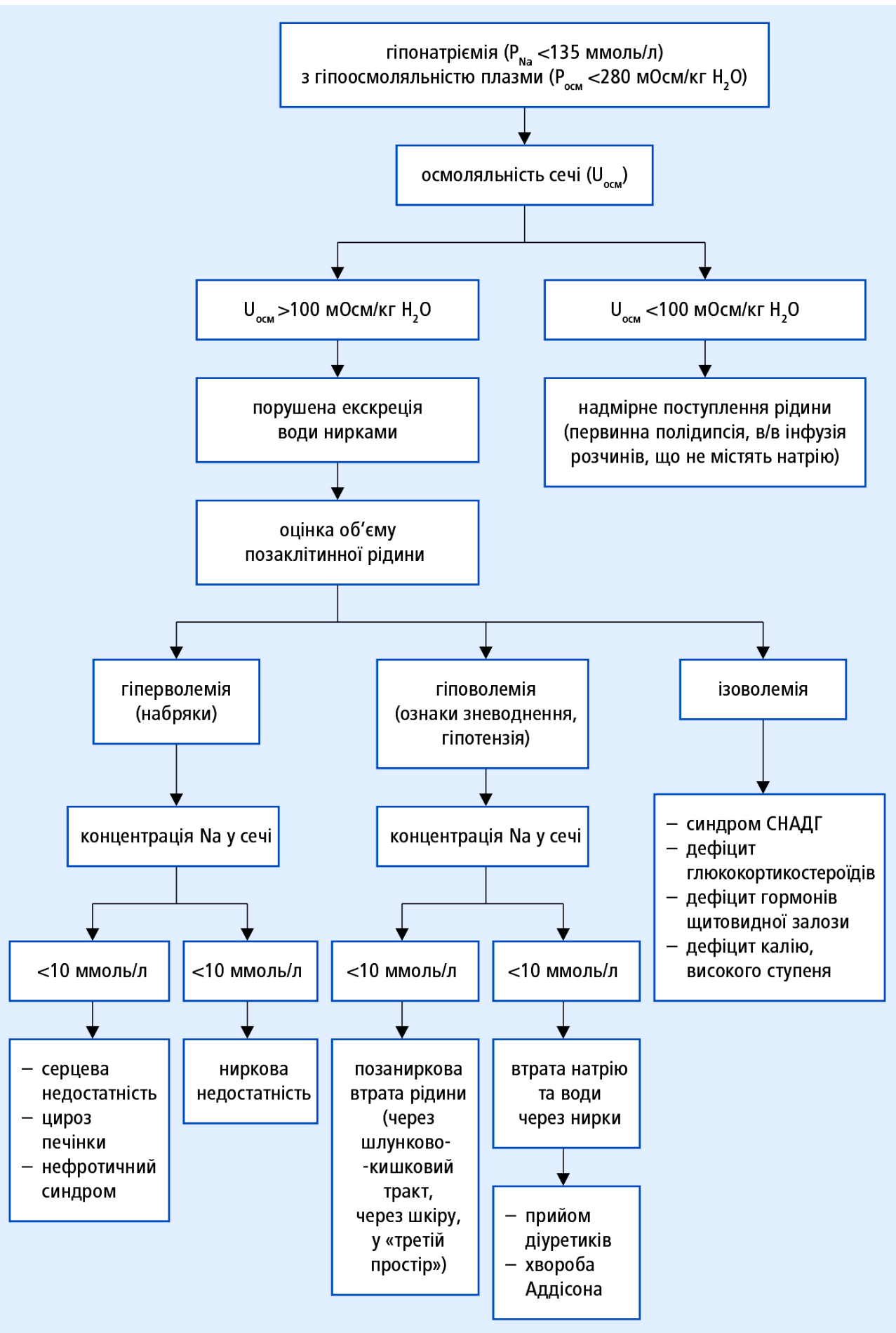
1) **ізольована втрата виключно води** (без втрат електролітів) – при лихоманці, станах з підвищеним катаболізмом (гіперфункція щитовидної залози, сепсис);

2) **недостатнє надходження води** – у пацієнтів, які не можуть самостійно пити (хворі без свідомості, маленькі діти, жителі закладів соціальної опіки), адипсія (пошкодження центру регуляції спраги в ЦНС);

3) **втрата гіпотонічних рідин** – через шкіру (підвищене потовиділення), через ШКТ (блювота, пронос), нирками (нецукровий діабет центрального походження, вроджений або набутий нецукровий діабет, осмотичний діурез, що викликаний гіперкаліємією, манітолом, сечовиною);

4) **надмірне надходження натрію** – надмірне введення  $\text{NaHCO}_3$  при лактатному ацидозі або при реанімації пацієнтів, годування немовлят надмірно солоною їжею (сольове отруєння), вживання морської води під час катастрофи корабля, проведення гемодіалізу чи перитонеального діалізу, застосування роз-

**Алгоритм лабораторної діагностики різних варіантів гіпонатріємії**



чину для діалізу з підвищеною концентрацією натрію у пацієнтів, які лікуються;

5) **спонтанна гіпернатріємія**, як результат пригнічення осмостатичної функції ЦНС (центр, який відповідає за ізоосмію).

Як і у випадках гіпонатріємії, об'єм позаклітинного простору при гіпернатрієміях може бути зменшеним (гіповолемія), нормальним (ізоволемія) або збільшеним (гіперволемія).

**Гіпернатріємія з гіперволемією** вказує на надмірне надходження натрію (з їжею, у вигляді інфузії розчинів натрію під час нормалізації гіпонатріємії або ацидозу). У випадку втрати помірної кількості рідини позанирковим шляхом або через нирки виникає **гіпернатріємія з ізоволемією**, а при втратах надмірної кількості рідини – **гіпернатріємія з гіповолемією**. У випадку втрати води через нирки, після виключення впливу осмотичного діурезу, необхідно встановити причину і варіант нецукрового діабету.

При гіпернатріємії, яка зумовлена втратою гіпотонічних рідин або недостатнім надходженням води, досить часто виникають симптоми гіповолемії, сеча, як правило, концентрована, а її об'єм малий. У пацієнтів з осмотичним діурезом або нецукровим діабетом (сеча низької питомої ваги – ізогіпостенурія) об'єм діурезу великий.

Причому в початковій фазі гіпернатріємії відбувається дифузія води з внутрішньоклітинного простору в позаклітинний (зневоднення клітин). А з часом, відбувається надходження іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  в клітини, що призводить до зменшення осмотичного градієнту між внутрішньо- і позаклітинною рідиною. Тому в фазі хронічної гіпернатріємії можуть бути відсутні будь-які симптоми зневоднення ЦНС.

Нормальна реакція нирок на гіпернатріємію (підвищення ефективної осмоляльності плазми) – це формування й виділення максимально концентрованої сечі.

**Калій** є основним клітинним катіоном, внутрішньоклітинно знаходиться біля 90% калію. Концентрація  $\text{K}^+$  всередині клітини, зазвичай, в 10-20 разів вища, ніж зовні (для катіонів  $\text{Na}^+$  картина протилежна). В сироватці крові він міститься в кількості 3,9–6,1 ммоль/л, в еритроцитах – 73,5–112 ммоль/л. В міжклітинній рідині та плазмі крові калій знаходиться в іонізованій формі, а в клітинах – у вигляді неміцних сполук з білками, вуглеводами, креатиніном, фосфором.

Калій підтримує осмотичний і кислотно-основний гомеостаз в клітині, бере участь в забезпеченні трансмембранного потенціалу, в синтезі білка, глікогену, АТФ, креатинфосфату, ацетилхоліну, у фосфорилуванні глюкози, активує фосфоенолпіруваткіназу. В передачі збудження по нервах та м'язах іони калію є синергістами іонів натрію й антагоністами іонів кальцію.

В плазматичній мембрані більшості клітин є спеціальні транспортні АТФ-ази, які переносять катіони проти градієнта їх концентрації за рахунок гідролізу АТФ. Основною функцією  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази є підтримання стабільності натрій-калієвого градієнту плазматичної мембрани клітини шляхом видалення з клітини трьох іонів  $\text{Na}^+$  і перенесення в неї двох іонів  $\text{K}^+$ . Важливим значенням

$\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази є захист клітини від осмотичного набухання – виведення з клітини надлишку гідрофільного натрію та затримки гідрофобного калію. Завдяки роботі помпи по обидва боки мембрани створюється різниця потенціалів, яка врівноважує надлишок речовин в клітині.

У дорослої людини з масою тіла 70 кг вміст калію в організмі складає  $\approx 3500$  ммоль ( $\approx 50$  ммоль/кг маси тіла). Концентрація калію в крові, в основному, залежить від надходження калію, ниркової регуляції виділення калію та переходу калію з позаклітинного до внутрішньоклітинного простору і навпаки. Вміст калію в плазмі має незначні добові коливання ( $\leq 0,7$  ммоль/л): він є найнижчим у вечірній і нічний час, а найвищим – в ранкові години. Добове надходження калію з їжею складає 20-100 ммоль. 90% калію видаляється з організму з сечею, а 10% – з калом. Проте участь ШКТ у виведенні калію може зростати до 30-40% у випадках хронічної ниркової недостатності. Калій, який знаходиться у сечі, виділяється, в основному, клітинами збірних каналців. Нирки, які нормально функціонують, можуть виділити 300-400 ммоль калію протягом доби. Роль ниркових механізмів в порушеннях каліємії можна оцінити шляхом розрахунку трансканалцевого градієнту калію (ТКГ) (*transtubular potassium gradient* – ТТКГ), який є відношенням двох добутків – (концентрація  $\text{K}^+$  в сечі  $\times$  осмоляльність сироватки крові) та (концентрація  $\text{K}^+$  в сироватці крові  $\times$  осмоляльність сечі).

Якщо ниркові механізми регуляції рівня калію не порушені, то ТТКГ становить  $< 3$  в разі гіпокаліємії (збереження калію), а також  $> 7-8$  в разі гіперкаліємії (виділення калію). Цей показник є достовірним, якщо концентрація  $\text{Na}^+$  в сечі становить  $> 25$  ммоль/л і осмоляльність сечі вища чи дорівнює осмоляльності сироватки крові. У пацієнтів з поліурією діагностичне значення ТТКГ сумнівне.

**Гіпокаліємія** (зниження концентрації калію  $< 3,8$  ммоль/л) виникає при недостатньому споживанні калію з їжею, посиленому виділенні його із сечею, що може спостерігатися при гіперфункції кори надниркових залоз (чи відповідної зони передньої частки гіпофізу), первинному та вторинному альдостеронізмі, посиленій секреції антидіуретичного гормону, діабетичному ацидозі, респіраторному алкалозі, парентеральному введенні великих кількостей рідин, що не містять калію, лікуванні антибіотиком гентаміцином, передозуванні АКТГ, препаратів кіркової речовини надниркових залоз, салуретиків.

Причини зменшення концентрації калію в сироватці:

1) **недостатнє надходження калію** – психогенна анорексія, білково-енергетичне голодування, надходження «нормальної» кількості калію у хворих, які втрачають його через нирки, ШКТ або шкіру; поїдання окремих видів глини;

2) **втрата калію через нирки** – первинний гіперальдостеронізм, вторинний гіперальдостеронізм (вазореальна артеріальна гіпертензія, злоякісні пухлини, ренінома), чутливий до глюкокортикостероїдів гіперальдостеронізм, синдром Барттера, синдром Гітельмана, синдром псевдогіперальдостеронізму, синдром Ліддла, вроджена гіперплазія наднирників (дефіцит  $11\beta$  або  $17\alpha$ -

гідроксилази), синдром Кушинга, гіпокаліємічні форми проксимального і дистального ниркового тубулярного ацидозу, стан після гострої ниркової недостатності, гіпомагніємія, застосування деяких лікарських засобів (петльові та тіазидні діуретики, діакарб, сіролімус, *цис*-платина, глюко- та мінералокортикоїди, амфотерицин В, аміноглікозиди), толуол, токсини, китайські трави;

3) **втрата калію через ШКТ** – блювання, пронос, ВІПома (WDHA-синдром) та деякі інші нейроендокринні новоутворення ШКТ, виразки ШКТ, проносні лікарські засоби, препарати, які зв'язують калій в ШКТ (полістиролу сульфонат, патіромер, циклосилікат цирконію натрію);

4) **втрата калію через шкіру** – опіки, підвищене потовиділення та ін.

5) **збільшене надходження калію в клітини (трансмінералізація)** – алкалоз, збудження  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів ( $\beta_2$ -адреноміметики, стан підвищеної активності симпатичної нервової системи, тиреотоксичний криз), інгібітори фосфодіестерази (теофілін, кофеїн), інсулін, альдостерон, синдром відновного харчування, швидка проліферація клітин (гострі лейкози, під час лікування злоякісної анемії), отруєння барієм або хлорохіном, гіпокаліємічний періодичний параліч;

**Псевдогіпокаліємія** спостерігається при заборі крові через 20-30 хвилин після введення інсуліну; при зберіганні невідцентрифугованої крові з лейкоцитозом  $> 100000/\text{мкл}$  (молоді гранулоцити поглинають калій) чи довготривалому зберіганні невідцентрифугованої крові з нормальною кількістю лейкоцитів при температурі 25-28°C.

Серед усіх зазначених причин зменшення концентрації калію в сироватці найчастішими є первинний гіперальдостеронізм, синдром Гітельмана, застосування петльових та тіазидних діуретиків, а також псевдогіпокаліємія.

**Гіперкаліємія** (підвищення вмісту калію в плазмі крові  $> 5,5 \text{ ммоль/л}$ ) спостерігається при гемолітичних анеміях, некрозі; порушенні виділення калію із сечею (олігурії, анурії, хронічному нефриті), зневодненні, анафілактичному шоці, парентеральному введенні розчинів, що містять іони  $\text{K}^+$ , на тлі недостатності нирок; лікуванні триамтереном, птерофеном.

Виділяють три ступені важкості гіперкаліємії: *легка* – 5,6-6,5 ммоль/л, *помірна* – 6,6-7,5 ммоль/л та *важка* –  $> 7,5 \text{ ммоль/л}$ .

Причини гіперкаліємії:

1) **надмірне надходження калію в плазму** у хворих зі зниженою видільною функцією нирок або з порушенням внутрішньоклітинним транспортом калію;

2) **порушене виділення калію нирками** – гостра або хронічна ниркова недостатність, недостатність альдостерону або кортизолу (вроджена або набута), гіпореніновий гіпоальдостеронізм (у хворих з діабетичною, вовчаковою, анальгетичною нефропатією або пов'язаною зі СНІД), резистентність ниркових каналців до альдостерону (псевдогіпоальдостеронізм I, II або III типу);

3) **медикаментозна гіперкаліємія** – наслідок засосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та рецепторів альдостерону

(спіронолактон, еплеренон), інгібіторів реніну, **препаратів калію**, НПЗП, амлориду, тріамтерену, тріметоприму, циклоспорину, такролімусу, гепарину, дігосину;

4) **надмірне вивільнення калію з клітин** – рабдоміоліз, занадто швидке виведення з гіпотермії, синдром некрозу злоякісних пухлин, злоякісна гіпертермія, гіпермоляльність позаклітинної рідини (інсулінорезистентна гіперглікемія, введення манітолу), гіперкаліємічний періодичний параліч, метаболічний ацидоз, сепсис;

б) **псевдогіперкаліємія** (вивільнення калію з еритроцитів) – гемоліз проби крові, тромбоцитоз ( $>900000/\text{мкл}$ ), лейкоцитоз ( $>70000/\text{мкл}$ ).

Серед усіх зазначених причин збільшення концентрації калію в сироватці найчастішими є гостра або хронічна ниркова недостатність, гіпореніновий гіпоальдостеронізм використання лікарських засобів, які знижують виділення калію нирками у пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок (найчастіше, з діабетичною нефропатією) – інгібіторів АПФ (особливо поєднання інгібіторів АПФ і спіронолактону, часто ще й з додаванням препаратів калію), блокаторів рецепторів ангіотензину II чи рецепторів альдостерону.

Для правильного розуміння механізмів та закономірностей виникнення будь-яких порушень водно-мінерального обміну необхідно пам'ятати **основні закони водно-електролітного обміну**:

**1. Закон електронейтральності рідин** – в усіх водних середовищах організму рідини є електронейтральними, тобто, в кожній рідині організму сума концентрації аніонів (негативно заряджених частинок) дорівнює сумі концентрації катіонів (позитивно заряджених частинок). У позаклітинному середовищі основним катіоном є  $\text{Na}^+$ , а основними аніонами  $\text{Cl}^-$  і  $\text{HCO}_3^-$ , натомість основний катіон внутрішньоклітинної рідини – це  $\text{K}^+$ , а аніони – альбуміни та фосфати.

**2. Закон ізомоляльності (ізоосмоляльності) рідин організму** – осмотичний тиск рідин в усіх водних середовищах організму є однаковим. Збільшення або зменшення кількості ефективних осмолітів (осмотично активних речовин, які важко проникають через клітинні мембрани) в одному середовищі, спричиняє відповідне переміщення води між середовищами і вирівнювання осмотичних тисків на новому рівні. Основними ендогенними осмолітами є  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  і глюкоза, а екзогенним – манітол. Рідини з ефективною осмолярністю нижчою, ніж фізіологічна, називаються гіпотонічними, а з вищою – гіпертонічними. У нормі осмоляльність рідин організму дорівнює 280-290 ммоль/кг  $\text{H}_2\text{O}$ . Знаючи концентрацію натрію, глюкози та сечовини (в ммоль/л), можна наближено обчислити осмоляльність плазми, за формулою:

$$2 \times [\text{Na}^+] + [\text{глюкоза}] + [\text{сечовина}]$$

**Осмотична різниця** – це різниця між визначеною осмоляльністю плазми і осмоляльністю розрахованою відповідно до наведеної вище формули. У фізіологічних умовах вона не перевищує 10. Осмотична різниця  $>15$  свідчить про неправильний вміст в плазмі речовин, котрі є ефективними осмолітами, таких як етанол, метанол, ізопропанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, ацетон.



**3. Закон ізотонії** – організм прагне до збереження постійної концентрації іонів (ізотонії), а особливо іонів водню (ізогідрія). В нормі концентрація іонів водню у позаклітинній рідині становить 35–45 нмоль/л (рН = 7,35-7,45).

## **5. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ.**

### **5.1. ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Загальний вміст та розподіл катіонів натрію та калію в організмі
2. Біологічна роль та добова потреба натрію та калію в організмі
3. Порушення обміну катіонів натрію та калію
  - a. гіпер- та гіпонатріємія
  - b. гіпер- та гіпокаліємія
4. Гормональна регуляція рівня натрію та калію в організмі людини
5. Методи визначення натрію та калію в біологічних рідинах

### **5.2. ПРАКТИЧНІ РОБОТИ, ЯКІ ВИКОНУЮТЬСЯ НА ЗАНЯТТІ**

#### **Протокол № 2**

**Дата:**

#### **1. Визначення концентрації калію в сироватці крові за допомогою аналізатора електролітів «E-Lyte Plus» (турбодіметричний метод без депротейнування)**

##### **Принцип методу:**

При взаємодії іонів калія з іонами тетрафенілбората в лужному середовищі утворюється стабільна суспензія. Каламутність суспензії, виміряна при довжині хвилі 578 нм, пропорційна концентрації іонів калію в досліджуваному зразку.

*Лінійність методу:* **1,0–10,0 ммоль/л**

*Нормальні значення в сироватці крові:*

діти – **3,4–4,7 ммоль/л**

дорослі – **3,5–5,1 ммоль/л**

Концентрація калію стабільна протягом 24 годин при температурі +2 - +8<sup>0</sup> С, за умови, що сироватка чи плазма відібрані не пізніше 30 хвилин після забору крові.

##### **Примітки**

1. Основним джерелом помилок є забруднений посуд та кювети
2. Скляний посуд та кювети для аналізу повинні бути чистими, спеціально підготовленими, тобто замоченими на декілька годин у HNO<sub>3</sub> (концентрація близько 2 моль/л), а потім ретельно промитими та висушеними.

**Клініко-діагностичне значення.** Підвищення рівня калію може бути обумовлене великим надходженням калію в організм, масивним гемолізом, важкими пошкодженнями тканин, гострим голоданням, гіперкінетичною активністю, ацидозом, дегідратацією. До підвищення концентрації калію призводить зниження виведення його нирками – всі випадки гострої ниркової недостатності з олігоурією або анурією та ацидозом, завершальні стадії хронічної ниркової недостатності; хвороба Адіссона, гіпофункція ренин-

ангіотензин-альдостеронової системи, псевдогіпоальдостеронізм, стани після важкого фізичного навантаження, шок, ішемія тканин.

Зниження рівня калію пов'язане зі зменшенням його надходження в організм, хронічним голодуванням, розведенням калію у позаклітинній рідині за відсутності надходження його з їжею. Іншою причиною падіння вмісту калію є втрата його організмом – тривала блювота, аденома ворсинок кишечника, нирковий каналцевий ацидоз, ниркова каналцева недостатність, синдром Фанконі, первинний та вторинний альдостеронізм, синдром Кушинга, осмотичний діурез, алкалоз, діабетичний кетоз в період глюконеогенезу, а також при введенні АКТГ, кортизону або тестостерону. До гіпокаліємії призводить також гіпотермія, опіки, лікування мегалобласної анемії вітаміном В12 або фолієвою кислотою, лікування глюкозою або інсуліном, пухлина острівкових клітин підшлункової залози, булемія.

Заповнити таблицю

| № п/п | № зразка | Оптична щільність | Абсолютне значення, ммоль/л |
|-------|----------|-------------------|-----------------------------|
|       |          |                   |                             |
|       |          |                   |                             |
|       |          |                   |                             |
|       |          |                   |                             |

**Висновок:**

## **2. Визначення концентрації натрію в сироватці крові за допомогою аналізатора електролітів «E-Lyte Plus» (колориметричний метод)**

### **Принцип методу:**

Натрій, що міститься у досліджуваному зразку, зв'язується з осаджуючим реагентом. Іони осаджуючого розчину, що залишилися, утворюють забарвлений комплекс з тіогликолятом. Концентрація натрію пропорційна різниці між контрольною (без преципітації) та дослідною пробами

*Лінійність методу: 1,0–250 ммоль/л*

*Нормальні значення – 135-150 ммоль/л*

Концентрація натрію за умови, що сироватка чи плазма відібрані не пізніше 30 хвилин після забору крові, стабільна протягом 24 годин при температурі від +2° С до +8° С.

**ВАЖЛИВО.** Інтенсивність забарвлення зразків обернено пропорційна концентрації натрію у досліджуваному зразку

**Клініко-діагностичне значення.** Зменшення концентрації натрію нижче 134 ммоль/л характеризується появою апатії, втратою апетиту, нудотою, порушенням рефлексів, тахікардією, анурією, гіпотензією з втратою свідомості,

психозами. Виділяють абсолютну та відносну гіпонатріємію. Абсолютна гіпонатріємія, або синдром сольової недостатності, виникає при зменшенні вживання натрію з їжею та втратою його через шлунково-кишковий тракт, з сечею, кров'ю, при зловживанні діуретиками. Гіпонатріємія внаслідок гіпернатрійурії спостерігається у хворих, що страждають на первинний та вторинний гіпокортицизм, гіпоальдостеронізм та псевдоальдостеронізм, нефропатії з втратою солей. Абсолютна гіпонатріємія може бути також результатом депонування натрію у так званих «третіх просторах» – при хронічній серцевій недостатності, цирозі печінки, печінковій недостатності, нефротичному синдромі. Відносна гіпонатріємія формується при введенні в організм рідин, що не містять електролітів, при синдромі неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

Збільшення концентрації іонів натрію вище 169 ммоль/л супроводжується загальним тяжким станом хворого, підвищенням температури тіла, тахікардією. Абсолютна гіпернатріємія може бути обумовлена затримкою іонів у плазмі хворих з підвищеною функцією кори наднирників (при гіперальдостеронізмі, синдромі Іценко-Кушинга), посиленим виділенням натрію з тканин в плазму в процесі активації метаболізму у осіб, що страждають гнійно-септичними захворюваннями, судомами, лихоманкою. Відносна гіпернатріємія викликана підвищеною втратою води через шкіру, легені, шлунково-кишковий тракт, нирки.

При інтерпретації результатів визначення натрію в плазмі, еритроцитах та сечі слід враховувати ритмічність добових коливань концентрації цього електроліту в біологічних рідинах. У здорових людей у віці 20-27 років екскреція натрію з сечею мінімальна у нічний час. У зрілому, середньому та похилому віці (36-76 років) коливання рівня натрію у плазмі не суттєві.

Заповнити таблицю

| № п/п | № зразка | Оптична щільність | Абсолютне значення, ммоль/л |
|-------|----------|-------------------|-----------------------------|
|       |          |                   |                             |
|       |          |                   |                             |
|       |          |                   |                             |
|       |          |                   |                             |

**Висновок:**

### 5.3 САМОСТІЙНА РОБОТА НА ЗАНЯТТІ

(виконується за індивідуальними завданнями для кожного студента).

## 6. МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

### 1. Яка концентрація іонів калію в сироватці крові є нормальною:

- A. 0,5 – 2,0 ммоль/л
  - B. 1,5 – 3,0 ммоль/л
  - C. 3,8 – 5,0 ммоль/л
  - D. 6,0 – 8,0 ммоль/л
  - E. 9,0 – 12,0 ммоль/л
- 2. Вкажіть місце переважного розподілу калію в організмі**
- A. Позаклітинно
  - B. Внутрішньоклітинно
  - C. Внутрішньокістково
  - D. Внутрішньом'язово
  - E. Всі відповіді вірні
- 3. Які тканини або органи є основними депо калію в організмі?**
- A. Печінка
  - B. Нирки
  - C. М'язова тканина
  - D. Тонкий кишечник
  - E. Шлунок
- 4. Якими методами досліджують вміст калію в біологічних рідинах?**
- A. Колориметричний
  - B. Турбодиметричний
  - C. Методом полум'яної фотометрії
  - D. Іонселективним методом
  - E. Всі відповіді вірні
- 5. Яка біологічна роль натрію в організмі людини?**
- A. Основний осмотично активний елемент позаклітинної рідини
  - B. Бере участь у регуляції кислотно-лужного стану, входячи до складу буферних систем
  - C. Визначає стан нервово-м'язової збуджуваності
  - D. Зберігає та підтримує сталість електрохімічного потенціалу на мембранах клітин
  - E. Всі відповіді вірні
- 6. Які гормони регулюють обмін натрію?**
- A. Інсулін
  - B. Вазопресин
  - C. Альдостерон
  - D. Тироксин
  - E. На-уретичні гормони
- 7. Яка в нормі концентрація натрію в плазмі?**
- A. 60 – 80 ммоль/л
  - B. 50 – 150 ммоль/л
  - C. 100 – 120 ммоль/л
  - D. 135 – 150 ммоль/л
  - E. 150 – 180 ммоль/л
- 8. Який нормальний показник добової екскреції натрію з сечею?**
- A. 40 – 120 ммоль/добу

- B. 50 – 200 ммоль/добу
- C. 130 – 230 ммоль/добу
- D. 250 – 300 ммоль/добу
- E. 310 – 400 ммоль/добу

**9. Які гормони знижують концентрацію натрію в плазмі?**

- A. Натрійуретичний фактор
- B. Естрогени
- C. Тироксин
- D. Паратирин
- E. інсулін

**10. Що викликає гіпернатріємія?**

- A. Гіпергідрію, набряки, підвищення артеріального тиску
- B. Спрагу, лихоманку
- C. Збудження нервової системи
- D. Гіперосмолярність плазми
- E. Всі відповіді вірні

**7. ТЕСТИ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЛІЦЕНЗІЙНОГО ІСПИТУ «КРОК-Б»**

**1. Ряд гормонів регулюють мінеральний баланс організму. Підвищений рівень натрію в крові (гіпернатріємія) спостерігається при гіперпродукції:**

- A. Альдостерону
- B. Паратгормону
- C. Вазопресину
- D. Окситоцину
- E. Кортизолу

**2. У пацієнта спостерігається значне збільшення об'єму сечі (більш ніж 3 літри за добу) та спрага. При лабораторному дослідженні виявлена підвищена осмолярність сироватки крові. З недостатністю якого гормону можуть бути пов'язані ці симптоми?**

- A. Вазопресин
- B. Альдостерон
- C. Окситоцин
- D. Адреналін
- E. Інсулін

**3. У хворого, що тривалий час вживає тіазидні діуретики, може виникнути:**

- A. Гіпокаліємія
- B. Гіперкальціємія
- C. Гіпонатріємія
- D. Гіпернатріємія
- E. Гіпомагніємія

**4. Рівень електролітів важливий для підтримки КОС. Причиною метаболічного алкалозу може бути:**

- A. Втрата іонів натрію
- B. Втрата іонів калію
- C. Затримка органічних кислот
- D. Затримка вуглекислоти

Е. Зниження рН

## 8. ЛІТЕРАТУРА (див. стор. 100)

### ЗАНЯТТЯ № 3

#### 1. ТЕМА: Обмін кальцію та фосфору в нормі та при патології

#### 2. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ:

Йони кальцію та фосфору відіграють ключову роль в багатьох фізіологічних та біохімічних процесах, тому механізми регуляції їх гомеостазу мають велике значення.

#### 3. МЕТА ЗАНЯТТЯ:

Вивчити теоретичний матеріал з регуляції гомеостазу кальцію та фосфору. Вміти проводити кількісне визначення кальцію в сироватці крові.

#### 4. ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ

Вміст кальцію в організмі складає 20-25 г/кг безжирової маси тіла, що дорівнює  $\approx 1,4-1,6\%$  загальної маси тіла. Добовий вміст кальцію в продуктах харчування складає  $\approx 1,0$  г, з якого всмоктується  $\approx 30\%$ . Всмоктування в ШКТ збільшується під дією кальцитріолу ( $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) і парат-гормону (через  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), а зменшується внаслідок зв'язування кальцію оксалатами, фосфатами і жирними кислотами у кишківнику. 98-99% відфільтрованого в ниркових клубочках кальцію реабсорбується назад в плазму в каналцях нирок, тому добова втрата кальцію з сечею складає 3-5 ммоль.

Нормальна концентрація кальцію в сироватці дорівнює 2,25-2,75 ммоль/л (9-11 мг/дл). 98% кальцію знаходиться у кістках, і всього 1-2% складає кальцій, що може швидко мобілізуватися, половина з якого – це іонізований кальцій (біологічно активний), а решта зв'язана з фосфатами та білками, в основному, з альбумінами. Алкалоз посилює зв'язування кальцію з білками, знижуючи його іонізовану кількість, натомість ацидоз має зворотній вплив.

У осіб з гіпоальбумінемією слід розрахувати так звану **скориговану концентрацію кальцію**, використовуючи формулу:

$$C_{\text{Ca}} + 0,8 \times (4 - C_{\text{альбуміну}}), \text{ де}$$

$C_{\text{Ca}}$  – концентрація загального кальцію в сироватці (мг/дл),  $C_{\text{альбуміну}}$  – концентрація альбуміну в сироватці (г/дл).

**Гіпокальціємія** – це зниження концентрації загального кальцію в сироватці  $< 2,25$  ммоль/л ( $< 9$  мг/дл).

Її причини:

- 1) недостатнє надходження кальцію з їжею;
- 2) порушене всмоктування кальцію в ШКТ — синдром мальабсорбції, недостатність вітаміну D;

3) **надмірне відкладання кальцію у м'яких тканинах або кістках** – гострий панкреатит, синдром «голодних кісток» після хірургічного лікування гіперпаратиреозу, використання бісфосфонатів або деносумабу;

4) **надмірна втрата кальцію з сечею** – використання петльових діуретиків, нирковий каналцевий ацидоз;

5) **абсолютний або відносний дефіцит вітаміну D** – порушення гідроксилування вітаміну D в 25 положенні у пацієнтів з паренхіматозним ушкодженням печінки або порушення гідроксилування 25(OH)D<sub>3</sub> в 1α положенні у пацієнтів з гострою чи хронічною нирковою недостатністю, недостатнє всмоктування вітаміну D з ШКТ (целиакія, механічна жовтяниця, дефіцит ферментів підшлункової залози), підвищена інактивація вітаміну D у пацієнтів, які приймають деякі протиепілептичні препарати (похідні гідантоїну, барбітурової кислоти), гіперфосфатемія, синдром лізису пухлин;

б) **недостатність паратгормону** – гіпопаратиреоз;

7) **резистентність тканин до паратгормону** – псевдогіпопаратиреоз;

8) **псевдогіпокальціємія** – удавано низькі рівні кальцію в сироватці, зумовлені наявністю в крові рентгенологічного контрасту, який містить гадолін.

Внутрішньоклітинний та позаклітинний кальцій має суттєве значення для багатьох ферментативних реакцій, а також є регулятором життєво важливих функцій (згортання крові, передача імпульсів у нервовій системі, скорочення м'язів тощо).

Клінічні симптоми гіпокальціємії є, насамперед, результатом недостатності іонізованого кальцію (біологічно активного) і проявляються, головним чином, порушеннями нервової та нервово-м'язової систем. Гіпокальціємія характеризується спазмофілією (тетанією) або еквівалентами спазмофілії.

**Гіперкальціємія** – це збільшення концентрації загального кальцію в сироватці  $> 2,75$  ммоль/л ( $>11$  мг/дл).

Її причини:

1) **гіперкальціємія з високим рівнем парат-гормону ПТГ** (ПТГ-залежна) – первинний гіперпаратиреоз (спорадичний, індукований солями літію), синдроми множинної ендокринної неоплазії – MEN-1, MEN-2A, MEN-4), мутації, які інактивують кальцієві рецептори (сімейна гіпокальційурична гіперкальціємія, злоякісна гіперкальціємія немовлят з гіперпродукцією ПТГ), антитіла, які блокують кальцієві рецептори, продукція пухлинами ПТГ; вроджений або набутий дефіцит фактора росту фібробластів FGF23 та білка Клозо;

2) **гіперкальціємія з низьким рівнем ПТГ** (ПТГ-незалежна) – пухлини (посилене виділення паратиреоїд-гормон-зв'язуючого білка та інших речовин), отруєння вітаміном D або його метаболітами, продукція 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> гранульомами (саркоїдоз) або лімфомами, отруєння вітаміном A (посилений остеолізис), гіпертиреоз (посилений остеолізис), прийом тіазидних діуретиків або теофіліну (зменшення екскреції кальцію з сечею); молочно-лужний синдром (зловживання кальційвмісними антацидами, або надмірне споживання

молочних продуктів), довготривала іммобілізація (вивільнення кальцію з кісток), адинамічна хвороба кісток у хворих з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на діалізі (порушення відкладення кальцію в кістках); синдром Вільямса;

3) **гіперкальціємія з нормальним рівнем ПТГ** – синдром Янсена (мутація, яка активує рецептор паратиреоїдного гормону);

4) **гіперкальціємія, спричинена біологічно активним ПТГ зі зміненою послідовністю амінокислот**. Найбільш частими її причинами (90%) є гіперпаратиреоз і пухлини.

Концентрація іонізованого кальцію є найкращим показником ступеню важкості гіперкальціємії. У всіх пацієнтів доцільно визначити в сироватці концентрацію креатиніну, хлоридів, фосфатів, магнію, калію, ПТГ і ТТГ, активність лужної фосфатази та провести газометрію крові. Причиною гіперкальціємії за нормального або підвищеного рівня ПТГ у більшості випадків є гіперпаратиреоз. При низькому рівні ПТГ, необхідно шукати причину пухлинного походження (якщо доступні дані не вказують на іншу причину ПТГ-незалежної гіперкальціємії). Пухлини, які найчастіше є причинами гіперкальціємії – це рак грудної залози, рак легень, рак нирки, плазмоцитома, лімфоми та лейкої. В разі підозри екзо- або ендогенного надлишку вітаміну D потрібно визначити рівень його метаболітів у крові.

Вміст **фосфору** в організмі людини складає 11-14 г/кг безжирової маси тіла, що становить  $\approx 1\%$  загальної маси тіла. Нормальна концентрація фосфатів в сироватці крові дорівнює 0,9-1,6 ммоль/л (2,8-5,0 мг/дл). Добовий вміст фосфатів в продуктах залежить від кількості білка в них і складає 19,4-29 ммоль (600-900 мг). Всмоктування фосфатів з ШКТ збільшується під впливом  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  і ПТГ (через  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), а зменшується при збільшеній кількості  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  та вживанні речовин, які зв'язують неорганічні фосфати. 90-95% фосфатів, відфільтрованих в ниркових клубочках, підлягають зворотній реабсорбції в ниркових каналцях. Фосфатурію посилюють: ПТГ, фосфатоніни, метаболічний ацидоз і глюкокортикостероїди, а зменшують недостатність ПТГ і  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в фізіологічній концентрації.

Продукти харчування, багаті фосфором – це риба і рибні консерви, молоко, сир, копченості, субпродукти (мозок, печінка, нирки), сухофрукти, курячі яйця, каші, зернові пластівці, висівки.

**Гіпофосфатемія** – це зниження концентрації неорганічних фосфатів (Pi) в сироватці  $< 0,9$  ммоль/л.

Її причини:

1) **недостатнє надходження Pi з харчовими продуктами** – низькобілкова дієта, парентеральне харчування розчинами з низьким вмістом фосфатів або без фосфатів;

2) **порушене всмоктування Pi в ШКТ** – використання лікарських засобів, що зв'язують фосфати ( $\text{CaCO}_3$ , ацетат кальцію,  $\text{MgCO}_3$ ,  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , севеламер, карбонат лантану, цитрат заліза),;

3) **надмірна втрата Pi нирками** – гіперпаратиреоз (надлишок ПТГ), надлишок фосфатонінів (синтезуються деякими пухлинами), дефіцит вітаміну



D або його активних метаболітів, надлишок глюкокортикоїдів, вроджені та набуті тубулопатії; довготривале використання в/в препаратів заліза;

4) **перехід P<sub>i</sub> з позаклітинного до внутрішньоклітинного простору** – анаболічна фаза у хворих з опіками або після тяжких травм, синдром відновного харчування, фаза нормалізації глікемії під час лікування кетоацидозу, синдром «голодних кісток» після хірургічного лікування гіперпаратиреозу, респіраторний алкалоз;

5) **втрата фосфатів** внаслідок стійкого блювання або діареї, а також під час безперервної нирковозамісної терапії (гемодіалізації).

Найбільш часті клінічні ситуації, при яких спостерігається гіпофосфатемія – це дихальний алкалоз, інтенсивне лікування діабетичного кетоацидозу, у пацієнтів, які впродовж тривалого часу приймають антацидні препарати, та у виснажених людей під час відновного харчування. Недостатність фосфору в організмі є причиною зниження синтезу АТФ та інших високоенергетичних фосфатних сполук, що суттєво порушує функцію усіх клітин організму та призводить до розвитку остеомалачії.

Додаткові обстеження для виявлення та уточнення причин гіпофосфатемії – це визначення концентрації кальцію, калію, магнію, ПТГ та вітаміну D в сироватці; газометрія; загальний аналіз сечі та визначення P<sub>i</sub> в ній.

**Гіперфосфатемія** – це підвищення концентрації неорганічних фосфатів (P<sub>i</sub>) в сироватці > 1,6 ммоль/л.

Її причини:

1) **надмірне надходження P<sub>i</sub>** – продукти харчування (молоко), проносні лікарські засоби, які містять P<sub>i</sub>, парентеральне харчування;

2) **надмірне вивільнення P<sub>i</sub> з клітин** – фаза катаболізму у хворих з важкими травмами або інфекціями, надмірне фізичне навантаження, значний ацидоз, синдром розпаду пухлини, гемоліз, рабдоміоліз, злаякісна гіпертермія;

3) **порушення виділення P<sub>i</sub> нирками** – гостра та хронічна ниркова недостатність (найчастіша причина), дефіцит ПТГ, надмірне виділення соматотропного гормону, дефіцит магнію, прийом бісфосфонатів, дефіцит фосфатонінів;

4) **надмірне всмоктування P<sub>i</sub> в ШКТ** внаслідок надлишкового надходження вітаміну D або його активних метаболітів.

Гіперфосфатемія є причиною гіпокальцемії (шляхом зв'язування кальцію та відкладання у м'яких тканинах, насамперед, в стінках артерій, що є фактором прискореного розвитку атеросклерозу) і гальмує синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Як наслідок, розвивається вторинний гіперпаратиреоз.

Додаткові обстеження для виявлення та уточнення причин гіперфосфатемії – це визначення концентрації креатиніну, кальцію, магнію, ПТГ і вітаміну D в сироватці та виділення P<sub>i</sub> з сечею.

## **5. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ.**

### **5.1. ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Загальний вміст та розподіл іонів фосфору та кальцію в організмі

2. Біологічна роль та добова потреба фосфору та кальцію в організмі
3. Патології обміну катіонів кальцію:
  - a. гіперкальциємія
  - b. гіпокальциємія
4. Патології обміну аніонів фосфору:
  - a. гіперфосфатемія
  - b. гіпофосфатемія
5. Гормональна регуляція рівня фосфору та кальцію в організмі (паратгормон, кальцитонін, кальцитріол)
6. Методи визначення фосфору та кальцію у біологічних рідинах

## 5.2. ПРАКТИЧНІ РОБОТИ, ЯКІ ВИКОНУЮТЬСЯ НА ЗАНЯТТІ

### Протокол № 3

Дата:

#### 1. Визначення загального кальцію у біологічних рідинах за допомогою аналізатора електролітів «E-Lyte Plus» (фотометричний метод)

##### Принцип методу:

Іони кальцію в лужному середовищі реагують з о-крезолфталеїновим комплексом і утворюють кольоровий комплекс. Інтенсивність забарвлення комплексу фіолетового кольору пропорційна концентрації кальцію в дослідній пробі

*Лінійність методу:* **0,125–4,0 ммоль/л**

*Нормальні значення для сироватки крові:*

діти – **2,20–2,70 ммоль/л**

дорослі – **2,15–2,50 ммоль/л**

Концентрація кальцію стабільна протягом 24 годин при температурі +2 - +8<sup>0</sup> С, за умови, що сироватка чи плазма відібрані не пізніше 30 хвилин після забору крові.

##### Клініко-діагностичне значення:

Гіперкальциємія може бути фізіологічною або патологічною.

Фізіологічна гіперкальциємія має місце в новонароджених дітей після 4-го дня життя, у недоношених дітей, а також після прийняття їжі (аліментарна).

Патологічна гіперкальциємія спостерігається при гіперпаратиреоїдизмі, гіпервітамінозі D, посиленому розпаді кісток, Аддісонової хвороби, акромегалії, лейкозі, гангрені, перитоніті (внаслідок розпаду клітин, що містять кальцій), при жовтяниці та серцевій недостатності.

Гіпокальциємія відзначається при порушенні в кишечнику всмоктування іонів кальцію в результаті стеатореї або гіповітамінозу D, у дитячому віці при спазмофілії (тетанії), при деяких захворюваннях нирок (особливо хронічних нефритах, нефрозах), проносі, гострому панкреатиті, гіпонатріємії та гіпофункції паращитовидних залоз.

Заповнити таблицю

| №<br>п/п | №<br>зразка | Оптична<br>щільність | Абсолютне значення,<br>ммоль/л |
|----------|-------------|----------------------|--------------------------------|
|          |             |                      |                                |
|          |             |                      |                                |
|          |             |                      |                                |
|          |             |                      |                                |

**Висновок:**

## **2. Визначення неорганічного фосфору в сироватці за допомогою аналізатора електролітів «E-Lyte Plus» (фотометричний метод)**

### **Принцип методу:**

Молібдат амонію утворює з фосфором у присутності сірчаної кислоти забарвлений фосфорномолібдатний комплекс, що визначається фотометрично.

*Нормальні значення:* сироватка крові діти – **1,16–1,9 ммоль/л**

дорослі – **0,65–1,61 ммоль/л**

сеча **16,0–64,0 ммоль/добу**

**Клініко-діагностичне значення.** Концентрація неорганічного фосфору у сироватці крові залежить від функції паращитовидних, щитовидних залоз, обміну вітаміну D та функції нирок. Гіперфосфатемія зустрічається при нирковій недостатності, гіпарпаратиреоїдизмі, акромегалії, цукровому діабеті, кетозі, прийомі великих доз вітаміну D, ультрафіолетовому опроміненні. Гіперфосфатемія при нефритах та нефротичному симптомокомплексі на рівні 3,23 – 6,46 ммоль/л є одним з несприятливих ознак. Збільшення вмісту фосфатів спостерігається при токсикозах вагітних. Гіперфосфатемія притаманна періоду заживання переломів кісток. М'язова робота супроводжується підвищенням вмісту неорганічного фосфору в результаті розпаду органічних фосфорних сполук.

Гіпофосфатемія у дитячому віці спостерігається при рахіті. Важливо відзначити, що зниження рівня неорганічного фосфору в сироватці крові відмічається на ранніх стадіях рахіту, коли клінічні симптоми ще недостатньо виражені. Гіпофосфатемія при рахіті може перейти в гіперфосфатемію, що нерідко супроводжується явищами спазмофілії. Зниження вмісту неорганічного фосфору спостерігається при остеомаліції, пелагрі, тривалому лікуванні інсуліном та хлористим кальцієм. Нерідко гіпофосфатемія спостерігається у новонароджених, при гіпарпаратиреоїдизмі, мікседемі. Гіпофосфатемія може носити також аліментарне походження внаслідок вживання їжі, бідної на фосфати та порушення всмоктування фосфатів у кишечнику.

Для діагностики різних патологічних станів важливе значення має встановлення кількісного співвідношення між вмістом кальцію та неорганічного фосфору у крові. При рахіті кількість фосфору, що виділяється сечею, збільшується у 2 – 10 разів у порівнянні з нормою. Підвищення виділення неорганічних фосфатів з сечею відмічається при розпаді клітин у хворих лейкозами, гіпертиреозом, діабетом, менінгітом та іншими захворюваннями, а зниження - при туберкульозі, лихоманках, гострій атрофії печінки, недостатній функції нирок, акромегалії.

Заповнити таблицю

| № п/п | № зразка | Оптична щільність | Абсолютне значення, ммоль/л |
|-------|----------|-------------------|-----------------------------|
|       |          |                   |                             |
|       |          |                   |                             |
|       |          |                   |                             |
|       |          |                   |                             |

**Висновок:**

### 5.3 САМОСТІЙНА РОБОТА НА ЗАНЯТТІ

(виконується за індивідуальними завданнями для кожного студента).

#### 6. МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

##### 1. Яка біологічна роль кальцію в організмі

- A. Структурний елемент кісткової тканини
- B. Плазменний фактор згортання крові
- C. Активатор ферментативних процесів
- D. Регулятор збуджуваності та провідності нервово-м'язових волокон
- E. Всі відповіді вірні

##### 2. Які гормони регулюють обмін кальцію

- A. Інсулін
- B. Глюкагон
- C. Тироксин
- D. Паратирин, кальцитонін
- E. Глюкокортикоїди

##### 3. Вкажіть нормальну концентрацію загального кальцію в плазмі крові

- A. 1,25 – 1,9 ммоль/л
- B. 2,0 – 2,3 ммоль/л
- C. 2,3 – 2,7 ммоль/л
- D. 2,5 – 3,0 ммоль/л
- E. 3,0 – 4,0 ммоль/л

4. **Що викликає гіпокальціємія?**
- A. Спазм м'язів, підвищення нервово-м'язової збудженості, судоми
  - B. Гіпотонію, шлуночкові аритмії
  - C. Ентерити
  - D. Поліурію
  - E. Всі відповіді вірні
5. **Для якого захворювання характерне зниження рівня кальцію, неорганічного фосфору, підвищення коефіцієнту Ca/P, підвищення активності лужної фосфатази?**
- A. Гіперпаратиреоз
  - B. Остеома
  - C. Остеопороз
  - D. Рахіт
  - E. Артроз
6. **При яких захворюваннях зустрічається гіперкальціємія?**
- A. Лейкозі, гангрені, перитоніті
  - B. Аддисоновій хворобі
  - C. Синдромі Іценко-Кушинга
  - D. Гіпервітамінозі вітаміну Д
  - E. Всі відповіді вірні
7. **Вкажіть, в яких процесах в організмі бере участь фосфор**
- A. Окостеніння
  - B. Енергетичних
  - C. Активує фосфорилування вуглеводів, вітамінів
  - D. Підтримує КЛС, входячи в буферні системи крові і тканин
  - E. Всі відповіді вірні
8. **Що сприяє всмоктуванню фосфору у кишечнику?**
- A. Підвищення концентрації фосфору в кишечнику
  - B. Активність лужної фосфатази
  - C. Концентрації кальцію та натрію
  - D. Вітаміну Д
  - E. Всі відповіді вірні
9. **Які гормони регулюють обмін фосфору?**
- A. Альдостерон
  - B. Інсулін, глюкагон
  - C. Паратирин, кальцитонін
  - D. Тироксин
  - E. Всі відповіді вірні
10. **Вкажіть концентрацію неорганічного фосфору в плазмі крові у нормальних умовах**
- A. 0,5 – 0,9 ммоль/л
  - B. 1,0 – 1,5 ммоль/л у дорослих
  - C. 2,0 – 2,3 ммоль/л у дітей
  - D. 2,5 – 3,0 ммоль/л
  - E. 2,8 – 3,2 ммоль/л

## ЗАНЯТТЯ № 4

### 1. ТЕМА: Обмін заліза та його порушення. Визначення хлоридів та заліза у біологічних рідинах

#### 2. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ:

Первинний або вторинний електролітний дисбаланс різного ступеню вираженості спостерігається при багатьох патологічних станах. Одне з найважливіших місць в ньому належить катіонам заліза та аніонам хлору. Тому лабораторні методи визначення зазначених іонів надзвичайно важливі для правильної діагностики.

#### 3. МЕТА ЗАНЯТТЯ:

Засвоїти біологічну роль й особливості метаболізму заліза та хлору в організмі людини. Засвоїти клініко-діагностичне значення та методи визначення хлоридів та заліза.

#### 4. ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ

**Залізо** відноситься до життєво важливих для організму елементів, входить до складу гемоглобіну, міоглобіну, бере участь у функціонуванні безлічі ферментних систем організму, процесах тканинного дихання та інших фізіологічних процесах.

В організмі немає механізмів швидкої мобілізації заліза. Якщо порушується процес рециклізації заліза або його поглинання в шлунково-кишковому тракті, порушується гомеостаз заліза в організмі в цілому. Низький рівень заліза сприяє розвитку залізодефіцитної анемії, а його надлишок в організмі може призводити до розвитку хвороби перевантаження залізом – гемохроматозу. Коли поглинання чи запасання заліза надлишкове і захворювання носить спадковий характер, його називають спадковим, первинним чи ідіопатичним гемохроматозом. Спадковий гемохроматоз пов'язують насамперед з успадкуванням мутацій у нещодавно відкритому HFE-гені за гомозиготним типом. Частота гомозиготності становить приблизно 1 випадок на 200. Схильність до надмірного накопичення заліза є характерною також для гетерозиготних носіїв мутантних генів, асоційованих з гемохроматозом, які виявляються у 13% населення, що свідчить про значну розповсюдженість гена гемохроматозу. Всі інші форми гемохроматозу є вторинними по своїй природі. Серед причин їх виникнення розрізняють ендогенні, наприклад, масивне руйнування еритроцитів, підвищене всмоктування заліза в кишечнику, та екзогенні, наприклад, гемо-трансфузії,

безконтрольне застосування препаратів заліза, підвищене надходження заліза в організм в умовах виробництва.

**Баланс заліза в організмі людини.** В організмі здорового дорослого чоловіка міститься приблизно 3,5-4,5 г заліза, а у здорових жінок дітородного віку вміст заліза значно нижче і становить близько 2,5 г. Його кількість ретельно підтримується за рахунок поглинання заліза в шлунково-кишковому тракті (0,5-2 мг Fe/добу) для компенсації втрат заліза з епітелієм, жовчю, виділення нирками з сечею, частина заліза видаляється з потом, нігтями, у жінок – додатково при менструаціях, пологах, лактації.

При дієті, що містить приблизно 15 мг Fe/добу, засвоєння заліза становить  $2,3 \pm 2,2$  мг/добу. Найбільш жорстко лімітоване саме виведення заліза з організму, біологічний період його напіввиведення становить приблизно 2000 діб. При залізодефіцитних анеміях екскреція заліза зменшується і становить приблизно 0,5 мг/добу, а при синдромі перевантаження залізом — зростає приблизно до 2 мг/добу.

Більша частина заліза, що поступає в організм, використовується для синтезу гемоглобіну (80%). У здорових дорослих основна частина (~2/3) заліза в організмі знаходиться в формі гемових білків, переважно у складі гемоглобіну (~2500 мг) і міоглобіну (~320 мг). Негемове залізо (~1/3) включає залізо-сірчані білки (комплекси заліза з сульфгідрильними групами цистеїнових залишків), інші негемові ферменти, що містять залізо (НАД-Н-дегідрогеназа, сукцинатдегідрогеназа, супероксиддисмутаза, рибонуклеотидредуктаза), а також транспортні форми заліза – залізо феритину/гемосидерину, залізо трансферину і невеличкий пул заліза у формі низькомолекулярних комплексів заліза з такими лігандами як цитрат, АТФ, цистеїн та інші.

**Залізо в складі транспортних і депонуючих білків та лабільний пул заліза.** Білок, що запасає залізо в організмі в доступній і водночас нетоксичній формі, феритин є гетерополімером (М.м.~450 кДа), який складається з 24 субодиниць двох типів: H (heart or heavy, 19 кДа) та L (liver or light, 21 кДа). Субодиниці феритину спонтанно організуються у сферичний білок з порожниною. Залізо може проникати в порожнину і покидати молекули крізь канали між субодиницями. Залізо (II) окиснюється до трьохвалентного заліза фероксидазними центрами на поверхні білкової оболонки, проникає в порожнину і утворює "ядро" з феригідроксиду  $(\text{FeO}(\text{OH}))_8(\text{FeO}:\text{OPO}_3\text{H}_2)$ , що може містити до 4500 атомів заліза. *In vivo* феритин рідко містить більш ніж 2500 атомів заліза. Лізосоми та ендосоми є найбільш вірогідними місцями для вивільнення заліза з феритину *in vivo*. При високому вмісті заліза і концентрації феритину білок має схильність до оліго- і полімеризації, змінюються властивості поверхні білка, збільшується насичення залізом, білок накопичується в лізосомах у вигляді так званого гемосидерину. Феритин, як основний білок, що запасає залізо, синтезується практично в усіх клітинах організму, включаючи клітини тканин головного мозку.

Трансферин є глікопротеїном (М.м.~80 кДа), C- і N- термінальні домени якого специфічно зв'язують по одному атому Fe (III) кожний з протіоном карбонату. Головна функція трансферину – це транспорт іонів заліза в клітини

(передусім до ретикулоцитів, які шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу поглинають залізо), де воно вивільняється зі складу трансферину та використовується в синтезі гемоглобіну, міоглобіну та інших гемових білків в мітохондріях. Трансферин синтезується головним чином гепатоцитами. Інші тканини, включаючи тканини мозку, також синтезують обмежену кількість трансферину.

Низькомолекулярні комплекси заліза, нетрансферинове залізо чи транзитний (лабільний) пул заліза складається з комплексів заліза з низькомолекулярними лігандами клітини, такими як цитрат, АТФ, нуклеотиди. Пул виявляється в усіх клітинах і постачає залізо для низки метаболічних потреб, включаючи синтез гему в мітохондріях, синтез ДНК, глобіну, тирозингідроксилази; багато біохімічних процесів потребує наявності доступного заліза в клітинах. На клітинному рівні 20% пулу знаходять у мітохондріях та лізосомах, а 2/3 в ендоплазматичній сітці.

При порушеннях статусу заліза в організмі найбільших коливань зазнають саме вміст негемового заліза у складі транспортних і депонуючих білків та лабільного пула заліза.

Виявлено кореляцію між концентрацією феритину в сироватці крові і запасами заліза в організмі людини як в нормі, так і при дефіциті чи надлишку заліза в організмі. Тому *концентрацію феритину в сироватці чи плазмі крові*, визначену імунохімічними методами, до певної міри можна вважати мірою запасів заліза в організмі здорової дорослої людини.

Дуалізм заліза, вкрай необхідного і водночас токсичного, деякою мірою вирішується існуванням регуляторної системи, центральне місце в якій займає взаємодія білків, що регулюють обмін заліза IRP1 і IRP2 (iron responsive proteins), з чутливими до заліза елементами IREs (iron responsive elements). При низькій концентрації низькомолекулярних комплексів заліза активується IRP1 і стабілізується IRP2, зв'язування яких з IREs призводить до пригнічення синтезу феритину і активації синтезу трансферинових рецепторів. Надлишок заліза призводить до активації синтезу феритину в клітинах і, як наслідок, до підвищення концентрації феритину в плазмі крові. Концентрація феритину в сироватці (плазмі) крові є корисним показником для моніторингу змін запасів заліза в організмі, наприклад, при флеботоміях.

Запаси заліза в організмі людини вважають вичерпаними внаслідок дефіциту заліза чи залізо-дефіцитної анемії при концентрації феритину плазми менше 12 нг/мл. Виміри рівня феритину плазми дозволяють встановити негативний баланс заліза і дефіцит заліза до виникнення анемії. Інше важливе застосування параметра — диференціювання залізодефіцитної анемії від анемії, пов'язаної з запальним процесом.

Рівень феритину сироватки є корисним тестом також для виявлення гемохроматозу до розвитку ускладнень, при цьому граничне значення для скринінгу визначається в залежності від статі, віку пацієнтів та анамнезу.

Пряме визначення концентрації заліза у складі феритину (гемосидерину) вважають більш коректним підходом для оцінки запасів заліза в організмі.



Для характеристики забезпечення плазми (сироватки) крові залізом визначають ряд показників обміну заліза в пулі трансферину: вміст заліза в плазмі (сироватці) крові та заліозв'язуючу здатність плазми (сироватки) крові, ступінь насичення плазми (сироватки) крові залізом, яку часто називають ступенем насичення трансферину залізом. Однак, залізо плазми (сироватки крові), крім трансферинового заліза, включає так зване «не зв'язане з трансферином залізо» чи нетрансферинове залізо (НТЗ), що складається з пулу низькомолекулярних комплексів (лабільного) заліза та заліза у складі феритину. До того ж, при насиченні плазми чи сироватки крові залізом можливе неспецифічне зв'язування заліза з трансферином та іншими білками плазми, зокрема з альбуміном. Внаслідок цього ступінь насичення плазми (сироватки крові) залізом може суттєво перевищувати істинний ступінь насичення трансферину залізом.

Залізо доставляється до тканин організму головним чином трансферином плазми крові. Пул заліза трансферину складається з моно- і диферитрансферину, притому диферитрансферин є значно ефективнішим постачальником заліза, оскільки спорідненість трансферинових рецепторів є значно вищою по відношенню саме до диферитрансферину. Доля диферитрансферину в плазмі крові є функцією ступеню насичення трансферину залізом, і саме цей показник виявився найбільш інформативною характеристикою доступності заліза з пулу трансферина для використання. Нормальною для здорових дорослих чоловіків і жінок вважають ступінь насичення сироватки крові залізом біля 30% та 26%, відповідно. Так, показано, що базальний еритропоез не може забезпечуватись за ступеню насичення плазми (сироватки) крові залізом нижчому ніж 16%, саме це значення вважають граничним для скринінгу пацієнтів з залізодефіцитною анемією. Ступінь насичення плазми крові залізом використовують як критерій для фенотипічного скринінгу пацієнтів з гемохроматозом, граничним вважають ступінь насичення плазми крові залізом 45%.

Заліозв'язуюча здатність сироватки крові здорових дорослих чоловіків і жінок становить в нормі 62 мкМ та 68 мкМ, відповідно. Значення концентрації трансферину у плазмі і сироватці крові мають менші статеві та вікові відмінності і становлять в середньому 2,5 нг/мл.

Відомо, що заліозв'язуюча здатність сироватки крові зростає з вичерпання запасів заліза в організмі, зокрема, за відсутності запалення та хвороб печінки підвищення заліозв'язуючої здатності плазми (сироватки) крові більше 72 мкМ вважають ознакою дефіциту заліза. При анеміях, асоційованих з перевантаженням залізом, спостерігається зниження заліозв'язуючої здатності плазми (сироватки), як і при гемохроматозах.

Концентрація заліза в плазмі (сироватці) крові коливається на протязі доби, тому визначати параметр слід у відтворюваних умовах, спостерігаються статеві та вікові відмінності в рівні заліза у плазмі (сироватці) крові здорових дорослих.

Основні чинники підвищення вмісту заліза у сироватці (плазмі) крові – це підсилення деградації еритроцитів при гемолітичній анемії, порушення синтезу

гемоглобіну (В<sub>12</sub>-дефіцитна анемія), гострий вірусний і токсичний гепатит, гемосидероз, гемохроматоз.

Залізо надходить в організм з їжею в кількості 15-20 мг на добу. Воно всмоктується в дванадцятипалій та проксимальних відділах тонкої кишки не більше 2-3 мг заліза (межа засвоєння організмом даного елемента). Причому інтенсивність цього процесу визначається потребою в залізі (при його дефіциті всмоктування збільшується). Найбільш повно засвоюється залізо з продуктів тваринного походження (м'ясо), значно гірше з їжі рослинного характеру. Вивільнення заліза з продуктів знижується при їх тепловій обробці, заморожуванні і тривалому зберіганні.

Слід зазначити, що всмоктування заліза посилюється під впливом міді, шлункового соку, білків тваринного походження та аскорбінової кислоти, яка утворює комплекси заліза, добре розчинні в кислому середовищі шлунку, і забезпечує їх розчинність навіть в лужному середовищі тонкої кишки.

Фосфати, фітин, танін, оксалати, а також різні патологічні процеси в тонкій кишці порушують і пригнічують всмоктування заліза.

Наявність резервного фонду заліза забезпечує тимчасову компенсацію в тих ситуаціях, коли втрати заліза перевищують його надходження з їжею.

## **5. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ.**

### **5.1. ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Загальний вміст та розподіл іонів хлору та заліза в організмі
2. Біологічна роль та добова потреба хлору та заліза в організмі
3. Патології обміну іонів хлору та заліза:
  - a. гіпер- та гіпохлорплазмія
  - b. гіпосидероз та гіперзаліземія
4. Гормональна регуляція рівня хлору в організмі
5. Методи визначення хлору та заліза в біологічних рідинах

### **5.2. ПРАКТИЧНІ РОБОТИ, ЯКІ ВИКОНУЮТЬСЯ НА ЗАНЯТТІ**

#### **Протокол № 4**

**Дата:**

#### **1. Визначення хлоридів у біологічних рідинах за допомогою аналізатора електролітів «E-Lyte Plus» (фотометричний метод)**

##### **Принцип методу:**

Хлорид-іон в сильнокислому середовищі визволяє з роданіду ртуті (II) іон роданіду, що реагує з іонами заліза (III) з утворенням забарвленого продукту. Інтенсивність забарвлення роданіду заліза, що утворився, пропорційна концентрації іонів хлору в пробі

*Лінійність методу:* **20–160 ммоль/л**

*Нормальні значення:* сироватка крові:

**98–107 ммоль/л**

цільна кров:

**77–87 ммоль/л**

спинномозкова рідина **118–132 ммоль/л**

добова сеча:

**40–250 ммоль/добу**

#### **Примітки**

1. Робочий та холостий реактиви містять розчинні солі ртуті – отруйні речовини. При роботі з набором необхідно використовувати рукавички. При потраплянні реактивів на шкіру та в очі необхідно вимити забруднені ділянки водою. При випадковому прийомі всередину негайно випити білок з яйця, молоко або 2% розчин бікарбонату натрію та викликати блювоту. У всіх випадках необхідно надати медичну допомогу.

2. Якщо концентрація хлоридів у зразку перевищує 160 ммоль/л, його розводять у співвідношенні 1:1 дистильованою водою. Повторюють аналіз та результат множать на 2.

3. При концентрації хлоридів у досліджуваному матеріалі нижче 25 ммоль/л, об'єм зразка, що додається у дослідну та холосту проби, збільшують удвічі, калібрувальна проба ставиться відповідно таблиці 1. отриманий результат множать на 0,505.

4. Кювети та лабораторний посуд, що використовуються для аналізу, повинні бути бездоганно чистими, призначеними винятково для дослідження хлоридів. Мити посуд рекомендується хромовою сумішшю або 10% розчином азотної кислоти (залишати в них посуд на ніч), потім ретельно промити дистильованою водою і нарешті деіонізованою (або бідистильованою) водою та висушити.

5. Медикаментозні субстанції, що підвищують рівень хлоридів у крові: ацетазоламід, андрогени, діазоксид, естрогени, гуанетидин, метилдопа, оксифенбутазон, фенілбутазон, триамтерен.

6. Медикаментозні субстанції, що знижують рівень хлоридів у крові: бікарбонати, карбенноксолон, кортикотропін, діуретики, проносні засоби, теофілін.

7. При визначенні хлоридів інтерферують броміди, йодиди і речовини, що утворюють стійкі комплекси з залізом (III), наприклад, ацетилсаліцилова і саліцилова кислота, їх похідні.

8. У випадку збереження набору при низькій температурі в робочому реагенті з'являється осад (помутніння), яке після нагрівання до температури +25°C і енергійного струшування розчиняється (не нагрівати до більш високих температур).

**Клініко-діагностичне значення.** Хлорид-іон головний позаклітинний аніон. Гіпохлоремія розвивається при зменшенні рівня хлоридів нижче 95 ммоль/л, вона відмічається при формах дегідратації, що пов'язані з надмірним потовиділенням, частими проносами, тривалим блюванням, нефритах з втратою солей, нирковому діабеті. Гіпохлоремію викликають також наднирковий криз, метаболічний та респіраторний ацидоз, травма голови, формування набряків і ексудатів, пневмонія, інфекційні захворювання, отруєння сулемою. Відносна гіпохлоремія розвивається при водяній інтоксикації та інших станах, що супроводжуються збільшенням об'єму позаклітинної рідини, синдромі неадекватної, підвищеної секреції антидіуретичного гормону.

Гіперхлоремія виникає при концентрації хлорид-іонів у плазмі вище 105 ммоль/л та тісно пов'язана з гіпернатріємією. Вона спостерігається при зневодненні, яке виникло внаслідок недостатнього потрапляння рідини в

організм, порушенні депураційної здатності нирок у хворих нефритами, нефротичним синдромом, нефросклерозом, нирковому каналцевому ацидозі, гострій нирковій недостатності, нецукровому діабеті, респіраторному алкалозі, інтоксикації саліцилатами, гіпофункції кори наднирників, пошкодженні гіпоталамусу при травмах голови, декомпенсації серцевої діяльності.

Заповнити таблицю

| №<br>п/п | №<br>зразка | Оптична<br>щільність | Абсолютне<br>значення, ммоль/л |
|----------|-------------|----------------------|--------------------------------|
|          |             |                      |                                |
|          |             |                      |                                |
|          |             |                      |                                |
|          |             |                      |                                |

**Висновок:**

**2. Визначення концентрації заліза та загальної залізоzv'язуючої здатності сироватки крові за допомогою аналізатора електролітів «E-Lyte Plus» (фотометричний метод)**

**Зразки для аналізу**

*Сироватка або гепаринізована плазма*

Не застосовувати ЕДТА, оксалатну та цитратну плазму. Не використовувати для аналізу мутну (ліпемічну) чи гемолітичну сироватки – можливо отримання завищених результатів. Концентрація заліза стабільна протягом 4 діб при кімнатній температурі.

Рообочі розчини готові та придатні до використання після відкупорювання флаконів протягом місяця при зберіганні від +2 до +8<sup>0</sup>С.

**Визначення концентрації заліза в сироватці крові**

**Принцип методу:**

Залізо звільняється з залізоzv'язуючих пептидів сироватки крові та відновлюється завдяки дії гуанідину та гідроксиламіну. Феррозин дає з іонами заліза Fe<sup>+2</sup> комплекс фіолетового кольору. Оптична щільність дослідного розчину пропорційна концентрації заліза в пробі.

*Лінійність методу: 4–200 мкмоль/л*

*Нормальні значення для сироватки крові:*

чоловіки – 9,5–29,9 мкмоль/л

жінки – 8,8–27,0 мкмоль/л

Заповнити таблицю

| №<br>п/п | №<br>зразка | Оптична щільність |     | Абсолютне значення,<br>мкмоль/л |
|----------|-------------|-------------------|-----|---------------------------------|
|          |             | Е 1               | Е 2 |                                 |
|          |             |                   |     |                                 |
|          |             |                   |     |                                 |
|          |             |                   |     |                                 |
|          |             |                   |     |                                 |

**Висновок:**

**3. Визначення загальної залізов'язуючої здатності сироватки крові**

**Принцип методу:**

Трансферин в непатологічних сироватках зв'язує іони заліза до 1/3 свого об'єму. Для насичення трансферину сироватку обробляють надлишковою кількістю іонів заліза  $Fe^{+3}$ . Від незв'язаних іонів заліза розчин звільняють за допомогою карбонату магнію. Визначаючи концентрацію заліза в насиченій сироватці, знаходять її загальну залізов'язуючу здатність (ЗЗЗЗ). Різниця між ЗЗЗЗ та залізом сироватки крові – це ненасичена залізов'язуюча здатність (НЗЗЗ).

ЗЗЗЗ = концентрація заліза у сироватці + НЗЗЗ

*Нормальні значення ЗЗЗЗ: 44,8–76,1 мкмоль/л*

*НЗЗЗ: 32–46 мкмоль/л*

*Насичення трансферину: чоловіки – 20–50%; жінки – 15–50%*

**Розрахунок**

Концентрацію заліза у надосадковій рідині, знайдену згідно формули 1, необхідно помножити на коефіцієнт розведення – 3. отриманий результат означає ЗЗЗЗ. Для розрахунку НЗЗЗ із знайденого значення ЗЗЗЗ вилучають концентрацію заліза в сироватці крові.

$$\% \text{ насичення трансферину} = \frac{\text{Залізо сироватки} \times 100}{\text{ЗЗЗЗ}} \quad (2)$$

Заповнити таблицю

| №<br>п/п | №<br>зразка | Оптична щільність |     | Абсолютне значення |      |                            |
|----------|-------------|-------------------|-----|--------------------|------|----------------------------|
|          |             | Е 1               | Е 2 | ЗЗЗЗ               | НЗЗЗ | % насичення<br>трансферину |
|          |             |                   |     |                    |      |                            |
|          |             |                   |     |                    |      |                            |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

### **Висновок:**

**Клініко-діагностичне значення.** Зниження кількості заліза в організмі може бути викликане декількома факторами:

1. недостатнім надходженням з їжею, наприклад при тривалому молочно-рослинному харчуванні
2. поганим засвоєнням в шлунково-кишковому тракті (при антацидних та гіпоацидних гастритах, резекції шлунку та кишечника, профузних проносах)
3. посиленій утилізації органами та тканинами (під час вагітності, швидкому рості організму, фізичній активності)
4. втратою заліза при кровотечах, дисфункціональних метрорагіях, фіброміомах та внаслідок активації клітинних елементів системи фагоцитуючих мононуклеарів
5. тимчасовим перерозподілом заліза в організмі (при системних захворюваннях сполучної тканини – колагенозах, ревматизмі, ревматоїдному поліартриті, злоякісних новоутвореннях, хронічному гепатиті, сепсисі, уремії).

Вміст заліза сироватки крові значно знижується при залізодефіцитній анемії. При цьому ЗЗЗЗ або в нормі, або дещо підвищена за рахунок компенсаторного посилення біосинтезу трансферину. НЗЗЗ різко знижена внаслідок зменшення вмісту заліза сироватки, процент насичення залізом трансферину знижений.

Висока концентрація заліза пов'язана з недостатнім використанням його органами кровотворення або при підвищеному надходженні в організм. Недостатнє використання заліза для утворення феритину спостерігається при захворюваннях печінки – хронічному гепатиті та при всіх типах жовтяниць. Надлишок заліза в таких випадках накопичується у паренхіматозних клітинах у вигляді гемосидерину. Відкладання заліза у печінці призводить до цирозу, у підшлунковій залозі – до цукрового діабету, у шкірі – до пігментації. Збільшення вмісту заліза у сироватці крові одночасно з зниженням ЗЗЗЗ і НЗЗЗ характерне для перцинозної, апластичної та гемолітичної анемії, повторних трансфузіях, таласемії, дефіциті вітаміну В<sub>12</sub>, надлишкової терапії препаратами заліза.

Перед лабораторним дослідженням на вміст заліза сироватки крові пацієнт не повинен приймати препарати заліза протягом 5 діб, інакше будуть отримані завищені результати.

### **5.3 САМОСТІЙНА РОБОТА НА ЗАНЯТТІ**

(виконується за індивідуальними завданнями для кожного студента).

## 6. МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

- 1. Вкажіть місце переважного розподілу іонів хлору в організмі**
  - А. Позаклітинно
  - В. Внутрішньоклітинно
  - С. М'язова тканина
  - Д. Клітини шкіри та сухожилля
  - Е. Кісткова тканина
- 2. Яка біологічна роль іонів хлору?**
  - А. Визначає осмотичний тиск у позаклітинній рідині
  - В. Бере участь у підтримці КЛС і газообмінній функції еритроцитів
  - С. Має знешкоджуючу дію
  - Д. Бере участь у синтезі соляної кислоти, активує амілазу
  - Е. Всі відповіді вірні
- 3. Вкажіть нормальну концентрацію іонів хлору в плазмі**
  - А. 50 – 90 ммоль/л
  - В. 95 – 110 ммоль/л
  - С. 150 – 200 ммоль/л
  - Д. 45 – 54 ммоль/л
  - Е. 55 – 105 ммоль/л
- 4. При яких станах і захворюваннях спостерігається гіперхлоремія?**
  - А. Метаболічному ацидозі ниркового генезу
  - В. Набряках, трансудатах
  - С. Серцево-судинній недостатності
  - Д. Гіпертонічній хворобі
  - Е. Всі відповіді правильні
- 5. При яких станах і захворюваннях спостерігається гіпохлоремія?**
  - А. Недостатньому надходженні з їжею
  - В. При захворюваннях ШКТ, що супроводжуються блювотою
  - С. Підвищеному потовиділенні
  - Д. Нирковому діабеті
  - Е. Всі відповіді вірні
- 6. Які з перелічених речовин відносяться до клітинних сполук заліза?**
  - А. Гемоглобін, міоглобін
  - В. Цитохроми, міоглобін
  - С. Ксантинооксидаза, сукцинат-ДГ, ацетил-КоАДГ
  - Д. Ферити, гемосидерин
  - Е. Всі відповіді вірні
- 7. Які з перелічених клітинних сполук заліза є гемопротеїнами?**
  - А. Феритин
  - В. Гемосидерин
  - С. Гемоглобін, міоглобін, цитохроми, каталаза
  - Д. Ксантинооксидаза
  - Е. Сукцинатдегідрогеназа
- 8. Які з перелічених речовин відносяться до позаклітинних сполук заліза?**
  - А. Гемоглобін, міоглобін

- В. Ферити
  - С. Гемосидерин
  - Д. Залізовмісні ферменти
  - Е. Трансферин
9. **Вкажіть, яка нормальна концентрація сироваткового заліза у дорослого**
- А. 7,0 – 17,9 мкмоль/л
  - В. 8,9 – 21,5 мкмоль/л
  - С. 10,8 – 28,8 мкмоль/л
  - Д. 29,0 – 35,0 мкмоль/л
  - Е. 20,0 – 44,5 мкмоль/л
10. **Як змінюється концентрація сироваткового заліза при залізодефіцитних анеміях?**
- А. Підвищується
  - В. Не змінюється
  - С. Знижується
  - Д. Підвищується, а потім знижується
  - Е. Різко знижується, потім зростає
7. **ЛІТЕРАТУРА** (див. стор. 100)

## **ЗАНЯТТЯ №5**

**1. ТЕМА. Контроль засвоєння змістового модулю 3.**

**2. МЕТА ЗАНЯТТЯ:** Визначити рівень засвоєння студентами електролітного обміну та основних положень кислотно-лужної рівноваги. Закріпити та узагальнити їх знання. функціональної біохімії органів та тканин.

### **3. ПЕРЕЛІК ТЕОРЕТИЧНИХ ПИТАНЬ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЗАСВОЄННЯ ЗМІСТОВОГО МОДУЛЮ 3.**

1. Біологічна роль води. Розподіл води в організмі
2. Поняття про осмолярність (осмоляльність) розчинів. Референтні значення та способи обчислення осмолярності плазми
3. Регуляція водно-електролітного обміну
4. Характеристика та діагностика гіпоосмолярної гіпогідратації
5. Характеристика та діагностика ізоосмолярної гіпогідратації
6. Характеристика та діагностика гіперосмолярної гіпогідратації
7. Характеристика та діагностика гіпоосмолярної гіпергідратації
8. Характеристика та діагностика ізоосмолярної гіпергідратації
9. Характеристика та діагностика гіперосмолярної гіпергідратації.
10. Загальний вміст та розподіл катіонів натрію в організмі
11. Загальний вміст та розподіл катіонів калію в організмі
12. Біологічна роль та добова потреба натрію в організмі
13. Біологічна роль та добова потреба калію в організмі



- 14.Методи визначення калію в біологічних рідинах
- 15.Методи визначення натрію в біологічних рідинах
- 16.Порушення обміну катіонів натрію (гіпер- та гіпонатріємія)
- 17.Порушення обміну катіонів калію (гіпер- та гіпокаліємія)
- 18.Гормональна регуляція рівня натрію та калію в організмі людини
- 19.Загальний вміст та розподіл іонів кальцію в організмі
- 20.Загальний вміст та розподіл іонів фосфору в організмі
- 21.Біологічна роль та добова потреба кальцію в організмі
- 22.Біологічна роль та добова потреба фосфору в організмі
- 23.Патології обміну катіонів кальцію: гіпер- та гіпокальциємія
- 24.Патології обміну аніонів фосфору: гіпер- та гіпофосфатемія
- 25.Гормональна регуляція рівня фосфору та кальцію в організмі  
(паратгормон, кальцитонін, кальцитріол)
- 26.Методи визначення фосфору та кальцію у біологічних рідинах
- 27.Загальний вміст та розподіл іонів заліза в організмі
- 28.Загальний вміст та розподіл іонів хлору в організмі
- 29.Біологічна роль та добова потреба заліза в організмі
- 30.Біологічна роль та добова потреба хлору в організмі
- 31.Патології обміну іонів заліза (гіпосидероз та гіперзаліземія)
- 32.Патології обміну іонів хлору (гіпер- та гіпохлорплазмія)
- 33.Гормональна регуляція рівня хлору в організмі
- 34.Методи визначення заліза в біологічних рідинах
- 35.Методи визначення хлору в біологічних рідинах

# Змістовий модуль 4

## **ФУНКЦІОНАЛЬНА БІОХІМІЯ ТКАНИН**

### **ЗАНЯТТЯ № 6**

**1. ТЕМА:** Буферні системи крові. Регуляція кислотно-лужного стану та його порушення (*семінар*).

**2. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ:**

Вивчення буферних систем крові та молекулярних механізмів порушень кислотно-лужного балансу – патологічних станів, що характеризуються надмірним накопиченням в організмі кислих (ацидоз) та лужних (алкалоз) сполук, відіграє важливу роль для їх корекції. Особливе значення в цьому відіграють лабораторні методи діагностики.

**3. МЕТА ЗАНЯТТЯ:**

Сформулювати уявлення про регуляцію кислотно-лужного стану, буферні системи крові, патобіохімію кислотно-лужної рівноваги та лабораторні методи її визначення.

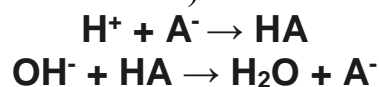
**4. ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ**

**Буферними системами** називають розчини з достатньо стійким певним значенням рН (тобто сталою концентрацією водневих іонів), яке майже не залежить від їх розбавлення і досить слабо змінюється в разі додавання до даного розчину невеликих об'ємів сильних кислот чи лугів.

До буферних систем належать суміші, що містять спряжені **кисотно-основні пари**, які відіграють роль донора і акцептора протонів. Здатність зазначених пар до вивільнення та поглинання протонів в середовищі забезпечує стабілізацію нормальних значень рН рідин організму (крові і тканин) в разі надходження туди кислот або лугів. Приклади найбільш поширених варіантів буферних систем:

- слабка кислота і сіль цієї кислоти, утворена сильною основою:  
 $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{CH}_3\text{COONa}$  (ацетатний буфер)  
 $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{NaHCO}_3$  (гідрокарбонатний буфер)
- слабка основа і сіль цієї основи, утворена сильною кислотою:  
 $\text{NH}_4\text{OH} + \text{NH}_4\text{Cl}$  (амонійний буфер)
- солі багатоосновних кислот, наприклад  
 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$  (фосфатний буферний розчин)  
 $\text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{NaHCO}_3$  (карбонатний буфер)
- гліцин (амфотерна сполука, яка за різних умов виступає як слабка кислота – донор протонів або слабка основа – їх акцептор) та сильну кислоту (кислотний компонент) або луг (основний компонент), наприклад:  
 $\text{HCl} + \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-COOH}$  (діапазон рН 1,0-3,7)  
 $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-COOH} + \text{NaOH}$  (діапазон рН 8,2-10,1).

**Механізм буферної дії.** При додаванні до буферної суміші розчину сильної кислоти або сильної основи (лугу) рН розчину практично не змінюється (змінюється лише концентрація слабкої кислоти або основи). Це пояснюється тим, що слабка кислота чи основа взагалі відносно мало дисоціюють, а при наявності одноіменних йонів її солі дисоціація буде ще меншою. Концентрація недисоційованих молекул кислоти в такому випадку практично дорівнює загальній (вихідній) концентрації кислоти, а концентрація йонів цієї кислоти – загальній (вихідній) концентрації солі. За таких умов, додавання невеликої кількості сильної кислоти або лугу мало впливає на рН. Це пояснюють тим, що в разі додавання сильної кислоти утворені нею іони  $\text{H}^+$  зв'язуються з аніонами її солі з утворенням недисоційованих молекул слабкої кислоти. У разі ж додавання невеликої кількості лугу іони  $\text{OH}^-$  зв'язуються з кислотою з утворенням води та аніону солі (в обох випадках концентрація  $\text{H}^+$  та  $\text{OH}^-$  в розчині практично не змінюється):

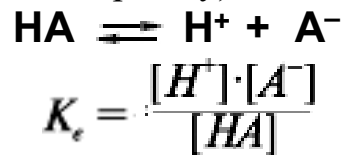


Саме ці дві оборотні реакції й забезпечують буферні властивості розчину – додавання до буферного розчину йонів  $\text{H}^+$  чи  $\text{OH}^-$  змінює лише співвідношення слабкої кислоти і спряженої з нею основи, і призводить до зовсім незначного зсуву рН.

Здатність буферних розчинів підтримувати сталі значення рН при додаванні до них кислоти або лугу характеризуються **буферною ємністю**. Буферна ємність визначається кількістю кислоти або лугу, яку слід додати до 1 л буферного розчину, щоб знизити або підвищити його рН на одиницю. Як правило, вона тим більша, чим вищі концентрації її компонентів.

Розведення такого розчину також не впливає на його рН, оскільки водневий показник залежить лише від співвідношення концентрацій солі та кислоти і не залежить від ступеню розведення.

Рівняння електrolітичної дисоціації і вираз константи дисоціації слабкої кислоти (як слабого електrolіту) мають вигляд:



Відповідно концентрація протонів в такому розчині:

$$[\text{H}^+] = K_a \frac{C_k}{C_c}$$

де  $C_k$  – це концентрація недисоційованих молекул кислоти, а  $C_c$  – концентрація аніонів цієї кислоти, яка практично дорівнює загальній (вихідній) концентрації її солі.

Прологарифмувавши це рівняння (беручи до уваги, що рН та рК – це від'ємні десятичні логарифми концентрації протонів та константи дисоціації кислоти), отримуємо **рівняння Гендерсона-Гассельбаха**, яке застосовують для розрахунку значення рН кислотного буферного розчину:

$$\text{pH} = \text{pK}_{\text{кислоти}} + \lg \frac{C_{\text{соли}}}{C_{\text{кислоти}}},$$

з якого видно, що рН залежить від константи дисоціації кислоти та співвідношення рівноважних концентрацій слабкої кислоти та її солі.

**БУФЕРНІ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ** – це системи, які забезпечують підтримку кислотно-лужної рівноваги та сталості рН рідин і тканин організму. Вони. В живих організмах є декілька буферних систем: в клітинах рН підтримується, головним чином, фосфатними та білковими буферними системами, головним позаклітинним буфером є гідрокарбонатна система, а найпотужнішою буферною системою крові є гемоглобінова система, частка якої становить 75% усієї буферної ємності крові.

**Гемоглобінова система** складається з неіонізованого гемоглобіну HНb (слабка органічна кислота, донор протонів) та калієвої солі гемоглобіну КНb (основна сіль, акцептор протонів). Важливим є те, що гемоглобінова система може взаємодіяти з гідрокарбонатною системою, яка є головним лужним резервом крові. Так, в капілярах тканин взаємодія гемоглобіну з кислотою сприяє збереженню гідрокарбонатів, тобто лужних резервів ( $\text{КНb} + \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{КНСO}_3 + \text{HНb}$ ). В легенях, навпаки, гемоглобін витісняє з гідрокарбонатів  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , що супроводжується зменшенням лужних резервів  $2\text{HНb} + \text{K}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 + 2\text{КНb}$ . Саме так забезпечується збереження рН крові в межах фізіологічно допустимих величин – 7,35–7,45.

Плазмова **гідрокарбонатна буферна система**. ( $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{НСO}_3^-$ ) ефективно функціонує при рН  $\approx 7,4$ . При рН крові 7,4 відношення концентрації  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{НСO}_3^-$  дорівнює 20:1. При надходженні в кров кислих продуктів іони  $\text{H}^+$  взаємодіють із гідрокарбонатами, утворюється надлишок вугільної кислоти, яка

розпадається на вуглекислий газ та воду.  $\text{CO}_2$  переходить в газову форму і через легені виводиться з організму. Це зумовлює повернення співвідношення  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$  до норми та повернення рН до 7,4. Коли рН плазми крові підвищується, іони  $\text{OH}^-$  взаємодіють із вугільною кислотою, яка переходить у гідрокарбонат-іон  $\text{HCO}_3^-$ . Це викликає розчинення в плазмі крові додаткової кількості  $\text{CO}_2$ , що міститься в газовому просторі легень. Концентрація  $\text{H}_2\text{CO}_3$  в плазмі зростає до нормального співвідношення.

**Фосфатна** буферна система складається зі спряженої кислотно-основної пари  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  і  $\text{HPO}_4^{2-}$ . Ця пара має рН 6,86, тому фосфатна буферна система відіграє важливу роль в підтримці сталості рН внутрішньоклітинної рідини, що знаходиться у межах 6,9–7,4.

Буферні системи становлять першу лінію захисту організму від зміни рН. Додаткові можливості забезпечує **компенсаторна діяльність**, передусім, легень і нирок, які виводять з організму  $\text{CO}_2$ , протони, а також кислі та лужні продукти. Так, при зниженні рН дихання стимулюється, що приводить до виведення з організму надлишку  $\text{CO}_2$ , і, навпаки, при підвищенні рН частота дихання знижується для зменшення виведення  $\text{CO}_2$  легеньми.

**Первинні зміни КОС** відбуваються або в респіраторному, або в метаболічному його компоненті. У відповідь на це зрушення виникає компенсаторна реакція, спрямована на його подолання. При цьому рН крові залишається в межах нормальних коливань або має незначне відхилення від норми. Звісно, що ця компенсаторна реакція можлива до якоїсь межі, оскільки все залежить від компенсаторних можливостей організму, головним чином від функції легень і нирок, сили первинного впливу і часу, впродовж якого відбувається цей процес.

**Компенсаторні реакції негайного типу.** Ці реакції забезпечуються газообмінною функцією легень. Будь-яка зміна метаболічного компоненту КОС – дефіцит або надлишок основ – призводить до негайної реакції з боку органів дихання. Зниження вмісту бікарбонатів у плазмі крові (метаболічний ацидоз), що виникає первинно, компенсується збільшенням легеневої вентиляції та зниженням  $\text{pCO}_2$  плазми, а співвідношення  $\text{pCO}_2/\text{HCO}_3^-$  залишається незмінним. Проте за важкого метаболічного ацидозу стимуляція вентиляції легень доходить до своєї крайньої межі ( $\text{pCO}_2$  нижче 20 мм.рт.ст. і навіть 10 мм.рт.ст.) і подальша компенсація стає неможливою. Зміни рівня  $\text{pCO}_2$  і вмісту бікарбонатів у плазмі крові супроводжуються такими самими зрушеннями в усьому позаклітинному водному просторі. У випадку метаболічного алкалозу відбуваються зворотні зміни – збільшення вмісту бікарбонатів у плазмі крові, що виникає первинно, супроводжується зниженням легеневої вентиляції та збільшенням  $\text{pCO}_2$  плазми. Потрібно вказати на відносність цієї реакції. Як правило, вираженого дихального ацидозу не настає, оскільки стимуляція дихання здійснюється не лише іонами  $\text{H}^+$ , а залежить і від  $\text{pO}_2$  та (особливо)  $\text{pCO}_2$  крові. Однак, при вираженому метаболічному алкалозі існує небезпека гіповентиляції.

**Компенсаторні реакції уповільненого типу.** Ці реакції здебільшого забезпечуються функцією нирок (амоніогенез, титрування  $\text{H}^+$  іонів,

реабсорбція). Первинне зниження  $p\text{CO}_2$  плазми крові (дихальний алкалоз) пригнічує реабсорбцію гідрокарбонату в каналцях нирок, внаслідок чого вміст бікарбонатів у плазмі крові знижується (метаболічний ацидоз). Первинне підвищення  $p\text{CO}_2$  плазми крові (дихальний ацидоз) супроводжується збільшенням реабсорбції іонів гідрокарбонату і вмісту останнього в плазмі крові (метаболічний алкалоз). Ці компенсаторні реакції на відміну від реакції негайного типу розвиваються через певний час (6-12 годин) і досягають максимуму через кілька діб. Первинне ж порушення при цьому (дихальний ацидоз), що виникає гостро, не компенсується нирками і може закінчуватись летально без помітного збільшення рівня гідрокарбонату в крові (гострий дихальний ацидоз). На відміну від гострого повільно прогресуючий дихальний ацидоз (хронічний) компенсується збільшенням рівня гідрокарбонату в крові й прямої загрози для життя не становить.

В клінічній практиці для оцінки стану кислотно-лужної рівноваги, як правило, визначають наступні показники: рН крові та сечі, концентрацію в плазмі іона гідрокарбонату, парціальний тиск  $\text{CO}_2$  у крові, надлишок буферних основ нерозведеної крові та плазми крові (лужний резерв).

#### **Фізіологічні значення основних показників КОС**

рН артеріальної крові 7,37-7,45

рН венозної крові 7,34-7,43

рН капілярної крові 7,35-7,45

$p\text{O}_2$  артеріальної крові 75-100 мм рт.ст.

$p\text{CO}_2$  артеріальної крові 40 мм рт.ст.

$p\text{CO}_2$  венозної крові 46 мм рт.ст.

Буферні основи капілярної крові 44-53 ммоль/л

Стандартний бікарбонат плазми крові 22-26 ммоль/л

Істинний бікарбонат - 27 ммоль/л

Надлишок основ капілярної крові  $3,4 \pm 2,5$  ммоль/л

#### **Порушення кислотно-лужного стану**

**Метаболічний ацидоз.** Такий стан виникає внаслідок надмірного утворення або надходження в організм органічних або неорганічних кислот. Найчастіше утворення кислот збільшується внаслідок порушення обміну речовин, наприклад при цукровому діабеті або голодуванні, коли в тканинах і в крові створюється надлишок продуктів неповного окислення білків, жирів і вуглеводів, які є переважно кислотами (молочна, бета-гідроксимасляна, ацетооцтова та ін.). Метаболічний ацидоз спостерігається також під час інтенсивної фізичної роботи, при гіпоксіях будь-якого походження, важкій лихоманці. Важке ураження печінки перешкоджає нейтралізації кислот, ниркова недостатність призводить до азотемічного ацидозу, що обумовлений затримкою в організмі кислих фосфатів, а також аніонів інших органічних кислот. При захворюваннях нирок порушується активна секреція іонів  $\text{H}^+$  у ниркові каналці, а виділення катіонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  зберігається, тому розвивається негативний баланс мінеральних речовин. Важкі запальні процеси також є причиною метаболічного ацидозу. До причин метаболічного ацидозу належить також надмірна втрата аніонів  $\text{HCO}_3$  частіше за все через шлунково-кишковий

тракт: бікарбонати натрію і калію втрачаються у великій кількості при діарейі, свищах шлунка, жовчного і панкреатичного проток. Втрата лужних іонів призводить до відносного переважання іонів  $H^+$ , що виділяються з організму через нирки у складі кислих натрієвих і калієвих солей. Однак якщо видалення з організму цих солей не встигає за накопиченням іонів  $H^+$ , то розвивається ацидоз. В зв'язку із втратою гідрокарбонатів буферна ємність крові поступово знижується до величини нижче 10 мекв/л (в нормі 20-26). Під впливом більш сильних кислот  $H_2CO_3$  руйнується до  $CO_2$  і  $H_2O$ . Збільшення  $pCO_2$  в артеріальній крові стимулює діяльність дихального центру, виникає гіпервентиляція, і надлишок  $CO_2$  виділяється з організму, зменшуючи тим самим і концентрацію іонів  $H^+$ . Якщо швидкі (гемічний і дихальний) механізми компенсації не нормалізують КОС, то включається повільний механізм компенсації – нирковий. Він полягає в тому, що при дихальному ацидозі збільшується амоніогенез, аміак з'єднується з іонами водню і хлору, а іони натрію, що залишилися реабсорбуються в обмін на іони водню в ниркових каналцях, що викликає подальші зміни рН сечі. При декомпенсації за умов метаболічного ацидозу виникає внутрішньоклітинний ацидоз.

Після виникнення первинного ацидозу, обумовленого метаболічними розладами, спостерігається гіпервентиляція – дихальна компенсація метаболічних розладів. Ця компенсація починається значно раніше, ніж метаболічна.

**Респіраторний ацидоз.** Причиною респіраторного ацидозу є зменшення виділення з організму вуглекислого газу через легені внаслідок порушення функції самої легеневої тканини, іннерваційного апарату, дихальної мускулатури, зменшення збудливості дихального центру, ушкодження плеври чи легень та інших причин. Розвиток газового ацидозу може бути також обумовлений підвищенням вмісту вуглекислоти в повітрі. Найбільш важливою буферною системою, що бере участь в компенсації газового ацидозу, є гемоглобіновий буфер, оскільки при дисоціації  $H_2CO_3$  іони  $H^+$  утримуються відновленим гемоглобіном еритроцитів. До еритроцитів надходять аніони хлору, а в обмін на них у плазму переходять додаткові кількості аніонів  $HCO_3$  (компенсаторна реакція). Тому співвідношення між компонентами бікарбонатної системи зберігається, а значення рН залишається в межах фізіологічної норми. Іншим компенсаторним механізмом при газовому ацидозі, що призводить до збільшення концентрації  $HCO_3$ , є посилення їх реабсорбції в нирках. Одночасно з цим спостерігається деяке збільшення титрованої кислотності сечі (підвищується перетворення в первинній сечі основних фосфатів  $Na_2HPO_4$  в кислі  $NaH_2PO_4$ , які й виділяються).

Якщо виникнення газового ацидозу не обумовлене первинним порушенням з боку зовнішнього дихання, то спостерігається пряме, або рефлекторне (через хеморецептори), збудження дихального центру, збільшення частоти та глибини дихання. Встановлено, що при підвищенні  $pCO_2$  крові на 10 мм рт. ст. хвилиний об'єм дихання зростає в 4 рази. За недостатності органів дихання цей компенсаторний механізм відсутній і ацидоз досить швидко прогресує.

Якщо причиною газового ацидозу є збільшення  $p\text{CO}_2$  у навколишньому повітрі, то активація зовнішнього дихання також не призводить до нормалізації  $p\text{CO}_2$  крові й міжклітинної рідини.

Респіраторний ацидоз поділяється на гострий та хронічний. Гострий дихальний ацидоз – це найбільш небезпечне порушення КОС, розвивається швидко у зв'язку з декомпенсацією функції зовнішнього дихання. Він характеризується первинним гострим накопиченням  $\text{CO}_2$  в організмі через зниження альвеолярної вентиляції. Ниркова компенсація шляхом екскреції нелетких «фіксованих» кислот відсутня. Інші показники КОС пов'язані з особливостями зміщень буферних систем крові. Буферні основи залишаються постійними. У міру зниження рН виникають електролітні зрушення з тенденцією до збільшення в плазмі рівня фосфатів і калію.

Хронічний дихальний ацидоз розвивається тривалий час, достатній для включення ниркового механізму компенсації. Підвищення  $p\text{CO}_2$  крові супроводжується помірним зниженням рН. Одночасно збільшуються надлишок основ, а з організму виводяться  $\text{H}^+$  і  $\text{Cl}^-$  (із сечею виділяється  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ). Компенсаторний характер метаболічного алкалозу очевидний. Незважаючи на ниркову компенсацію, дихальні порушення можуть прогресувати. Хронічний дихальний ацидоз може перейти в гострий, але безпосередньої загрози для життя хворого не становить.

**Дихальний алкалоз.** Виникнення дихального алкалозу (зниження  $p\text{CO}_2$  в артеріальній крові) обумовлено первинною гіпервентиляцією, яка може виникнути внаслідок прямої стимуляції дихального центру, при ураженні головного мозку, істерії й отруєнні саліцилатами. Рефлекторна стимуляція дихального центру виникає, наприклад, внаслідок сильного подразнення хеморецепторів при гірській, або висотній хворобі, коли внаслідок гіпоксії відбувається подразнення рецепторного апарату судин і виникає компенсаторна гіпервентиляція. Розвиток гіпервентиляції може також спостерігатися при використанні апарату штучного дихання, а також при деяких інфекційних токсикозах. Головною ознакою газового алкалозу є зменшення  $p\text{CO}_2$ , нижче 35 мм рт. ст. і відповідне зниження концентрації іонів  $\text{H}^+$ . При газовому алкалозі залучаються як швидкі, так і повільні механізми компенсації. Швидкий гемічний механізм є малоєфективним, оскільки буферна ємність бікарбонатної системи при лужному значенні рН досить низька. Більш значна роль у компенсації належить легеневому механізму. Його роль полягає в гальмуванні збудливості дихального центру, що викликає зменшення частоти і глибини дихання, в результаті затримується вуглекислий газ. Однак через залужнення порушується дисоціація оксигемоглобіну, зменшується кисневе забезпечення організму з розвитком гіпоксії, яка, у свою чергу, викликає розвиток внутрішньоклітинного ацидотичного зсуву. Механізм ниркової, повільної компенсації полягає в тому, що зменшення  $p\text{CO}_2$  крові при газовому алкалозі викликає зниження утворення  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Зниження її утворення призводить до зменшення секреції іонів  $\text{H}^+$  епітелієм ниркових каналців. Чим менша ця секреція, тим слабкіше реабсорбується  $\text{Na}^+$  і менше повертається в кров аніонів  $\text{HCO}_3$ . Внаслідок цього відбувається збільшення виділення з сечею лужних



компонентів –  $\text{NaHCO}_3$  і  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . При газовому алкалозі зменшення  $p\text{CO}_2$  підсилює перехід іонів  $\text{Cl}^-$  з еритроцитів в плазму, що частково компенсує зниження вмісту аніонів у плазмі крові. Таким чином, первинним при газовому алкалозі є зменшення  $p\text{CO}_2$ , а вторинним – компенсаторне зменшення концентрації основ в крові.

**Метаболічний алкалоз.** Він характеризується зрушенням співвідношення між аніонами кислот і катіонами основ крові у бік збільшення катіонів. Бікарбонат плазми підвищується більше 26 ммоль/л і рН збільшується понад 7,45. Метаболічний алкалоз виникає внаслідок або надмірної втрати кислот, переважно хлору в складі  $\text{HCl}$ , і калію з позаклітинної рідини організму (тоді виникають гіпокаліємічний, гіпохлоремічний алкалози), або внаслідок надлишкового надходження до організму солей лужних металів – бікарбонатів та ін. Значні втрати  $\text{HCl}$  виникають внаслідок блювання (при пілоростенозі, тонкокишкової непрохідності), тривалої постійної аспірації шлункового вмісту за допомогою назогастрального зонда (панкреатит, перитоніт), гастростоми та іншої втрати шлункового соку, що має низький рН, втрати калію, магнію та натрію. Ці втрати спостерігаються під час блювання, діареї, аспірації шлункового вмісту, при кишкових свищах, використанні сечогінних засобів. Компенсаторні механізми, що розвиваються при алкалозі, полягають здебільшого в зниженні збудливості дихального центру через збільшення рН, а також в мобілізації ниркових механізмів. Ефективність буферних систем крові при алкалозі виражена менше, ніж при ацидозі. Зменшення хвилинового об'єму дихання призводить до компенсаторного збільшення  $p\text{CO}_2$  в крові, що викликає утворення великої кількості вугільної кислоти, яка є джерелом іонів  $\text{H}^+$ . Характер ниркових механізмів компенсації залежить від особливостей порушення електролітного обміну при алкалозі. Так, при гіпохлоремічній формі алкалозу посилюється виділення натрію і калію нирками, а при гіпернатріємії, обумовленій виведенням великих кількостей бікарбонатів натрію, спостерігається посилення екскреції з сечею  $\text{NaHCO}_3$  внаслідок зменшення його реабсорбції в ниркових каналцях.

## **5. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ.**

### **5.1. ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

10. Загальне поняття про кислотно-лужний стан
11. Буферні системи крові
12. Регуляція кислотно-лужної рівноваги
13. Порушення кислотно-лужного стану – алкалози та ацидоз
14. Метаболічний ацидоз
15. Респіраторний ацидоз
16. Метаболічний алкалоз
17. Респіраторний алкалоз
18. Лабораторні методи та особливості дослідження кислотно-лужного стану

### **5.2 САМОСТІЙНА РОБОТА НА ЗАНЯТТІ**

(виконується за індивідуальними завданнями для кожного студента).

## **6. МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ:**

### **1. Які з перелічених показників КЛС є чисто респіраторними?**

- A. рН, актуальний гідрокарбонат, загальна CO<sub>2</sub>
- B. Буферні основи
- C. Стандартний гідрокарбонат
- D. Зсув буферних основ
- E. рCO<sub>2</sub>

### **2. Які з перелічених показників КЛС є змішаними – відображають респіраторні і метаболічні порушення?**

- A. рН, актуальний гідрокарбонат, загальна CO<sub>2</sub>
- B. Буферні основи
- C. Зсув буферних основ (BE, BD)
- D. Стандартний гідрокарбонат
- E. рCO<sub>2</sub>

### **3. Як змінюється концентрація в крові основних аніонів, катіонів при метаболічному ацидозі?**

- A. Не змінюється
- B. Зменшується концентрація хлору, залишкових аніонів (SO<sub>4</sub>, HPO<sub>4</sub>), збільшується гідрокарбонат натрію
- C. Збільшується концентрація калію, хлору або залишкових аніонів, зменшується гідрокарбонат натрію
- D. Зменшується концентрація калію, хлору або залишкових аніонів, гідрокарбонат натрію
- E. Зменшується концентрація калію, хлору або залишкових аніонів, концентрація гідрокарбонату натрію залишається без змін

### **4. Які з перелічених станів викликають респіраторний ацидоз?**

- A. Зменшення хвилинного об'єму дихання
- B. Порушення дихання, асфіксія, пригнічення дихання
- C. Порушення дифузії газів через альвеолярну мембрану
- D. Підвищення CO<sub>2</sub> у навколишньому середовищі, несправність наркозної і дихальної апаратури
- E. Всі відповіді правильні

### **5. Який вид порушення КЛС розвивається у хворих у стані астматичного статусу?**

- A. Респіраторний алкалоз
- B. Метаболічний алкалоз
- C. Респіраторний ацидоз
- D. Метаболічний ацидоз
- E. Респіраторний і метаболічний ацидоз

### **6. Яка причина розвитку респіраторного алкалозу?**

- A. Збільшення об'єму легеневої вентиляції
- B. Порушення дихального центру
- C. Пропасні стани

- D. Загальне перегрівання
- E. Цукровий діабет

**7. Які зміни кислотно-лужної рівноваги крові, як правило спостерігаються при тривалій блювоті?**

- A. Метаболічний ацидоз
- B. Метаболічний алкалоз
- C. Респіраторний ацидоз
- D. Респіраторний алкалоз
- E. Видільний гіпохлоремічний алкалоз

**8. При яких захворюваннях розвивається респіраторний алкалоз?**

- A. Стеноз пілоруса
- B. Менінгоенцефаліти, що супроводжуються тахіпноє
- C. Пневмонії
- D. Перитоніт
- E. Всі відповіді правильні

**9. Які показники з названих достатньо визначити, щоб оцінити кислотно-лужний стан?**

- A. рН
- B. рН і рСО<sub>2</sub>
- C. рН і НСО<sub>3</sub>
- D. рН крові, гідрокарбонат і рСО<sub>2</sub>
- E. Загальну буферну ємність

**10. При яких захворюваннях спостерігається метаболічний ацидоз?**

- A. Бронхіт
- B. Астматичний статус
- C. Емфізема легень
- D. Серцево-судинна недостатність
- E. Всі відповіді правильні

## **7. ТЕСТИ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЛЦЕНЗІЙНОГО ІСПИТУ «КРОК-Б»**

**1. Хворий на цукровий діабет не отримав вчасно ін'єкцію інсуліну, що призвело до розвитку гіпекглікемічної коми (глюкоза крові – 50 ммоль/л). Який механізм є головним у розвитку цієї коми?**

- A. Гіпоксія
- B. Гіперосмія
- C. Ацидоз
- D. Гіпокаліємія
- E. Гіпонатріємія

**2. Підтримання рН в фізіологічних межах забезпечується з допомогою буферних систем. Який з перерахованих буферів КОС є основним внутрішньоклітинним?**

- A. гемоглобіновий
- B. змішаний
- C. бікарбонатний

- D. ацетатний
- E. білковий

**3. Карбонатний буфер є однією з ланок підтримки КЛС. За участю якого ферменту в ниркових каналцях відбувається дисоціація вугільної кислоти?**

- A. ЛДГ
- B. АлАТ
- C. АсАТ
- D. карбоангідрази
- E. ліпази

**4. Порушення КЛС поділяються на дихальні та метаболічні. Дихальний ацидоз може розвинути при:**

- A. респіраторному дистрес-синдромі
- B. тривалому голодуванні
- C. пієлонефриті
- D. гепатиті D
- E. гіпервентиляції легенів

**5. Рівень електролітів важливий для підтримки КОС. Причиною метаболічного алкалозу може бути:**

- A. втрата іонів калію
- B. затримка вуглекислоти
- C. затримка органічних кислот
- D. гіпервентиляція легенів
- E. гіповентиляція легень

**6. В результаті дослідження параметрів КЛС отримані наступні дані:  $pH=7,1$ ;  $pCO_2=66$  мм рт.ст.; бікарбонат = 13 ммоль/л;  $BE = -13$  ммоль/л. Визначте тип порушення кислотно-основної рівноваги:**

- A. декомпенсований дихальний ацидоз
- B. декомпенсований метаболічний ацидоз
- C. дихальний ацидоз та метаболічний ацидоз
- D. метаболічний алкалоз і дихальний ацидоз
- E. все перераховане

**7. В результаті дослідження параметрів КОС отримані наступні дані:  $pH=7,41$ ;  $pCO_2=50$  мм рт.ст.; бікарбонат = 30 ммоль/л;  $BE= +7$  ммоль/л. Визначте тип порушення кислотно-основної рівноваги:**

- A. компенсований дихальний алкалоз
- B. компенсований метаболічний алкалоз
- C. декомпенсований метаболічний алкалоз
- D. компенсований дихальний ацидоз
- E. субкомпенсований метаболічний алкалоз

**8. В результаті дослідження параметрів КОС отримані наступні дані:  $pH=7,36$ ;  $pCO_2= 29$  мм рт.ст.; бікарбонат = 16 ммоль/л;  $BE = -8$  ммоль/л. Визначте тип порушення кислотно-основної рівноваги:**

- A. компенсований метаболічний ацидоз

- В. компенсований дихальний ацидоз
- С. декомпенсований метаболічний ацидоз
- Д. декомпенсований дихальний ацидоз
- Е. субкомпенсований метаболічний ацидоз

**9. В результаті дослідження параметрів КОС отримані наступні дані:  $pH=7,30$ ;  $pCO_2=53$  мм рт.ст.; бікарбонат = 35 ммоль/л;  $BE= +6$  ммоль/л. Визначте тип порушення кислотно-основної рівноваги:**

- А. субкомпенсований метаболічний ацидоз
- В. субкомпенсований дихальний ацидоз
- С. декомпенсований метаболічний ацидоз
- Д. декомпенсований дихальний ацидоз
- Е. компенсований дихальний ацидоз

**10. В результаті дослідження параметрів КОС отримані наступні дані:  $pH=7,16$ ;  $pCO_2=60$  мм рт.ст.; бікарбонат = 23 ммоль/л;  $BE= -3$  ммоль/л. Визначте тип порушення кислотно-основної рівноваги:**

- А. декомпенсований дихальний ацидоз
- В. субкомпенсований дихальний ацидоз
- С. декомпенсований метаболічний алкалоз
- Д. субкомпенсований метаболічний ацидоз
- Е. компенсований дихальний ацидоз

**11. В результаті дослідження параметрів КОС отримані наступні дані:  $pH=7,48$ ;  $pCO_2 = 25$  мм рт.ст.; бікарбонат = 20 ммоль/л;  $BE = -4$  ммоль/л. Визначте тип порушення кислотно-основної рівноваги:**

- А. субкомпенсований метаболічний ацидоз
- В. субкомпенсований дихальний алкалоз
- С. декомпенсований метаболічний ацидоз
- Д. декомпенсований дихальний алкалоз
- Е. компенсований дихальний алкалоз

**8. ЛІТЕРАТУРА** (див. стор. 100)

### **ЗАНЯТТЯ № 7**

**1. ТЕМА:** Загальна характеристика системи регуляції агрегатного стану крові. Підсистема гемостазу – її функціонування в нормі та при патології.

**2. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ:**

Система регуляції агрегатного стану крові – надзвичайно важлива для організму система. Порушення функціонування будь-якої з її ланок призводить до виникнення важких наслідків – тромбозів або геморагій. Важливе місце в її функціонуванні в цілому займає стан однієї з її складових частин – системи гемостазу.

**3. МЕТА ЗАНЯТТЯ:**

На основі знань про гемостаз визначити основні механізми функціонування даної системи, а також види та причини їх порушень.

**4. ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ**

Історично склалося так, що ще з глибокої давнини вчені-натуралісти та лікарі звернули увагу на унікальну здатність крові згортатися. При цьому її рідкий стан чомусь уявлявся цілком очевидним, природним, а його певні зміни, наприклад, желатинізація (внаслідок підвищення концентрації білків плазми або з інших причин) довгий час просто не помічалися. Внаслідок цього, для характеристики агрегатного стану крові стали застосовувати терміни «коагуляція», «гемостаз», «згортання» (відповідно й наукові дисципліни, які вивчають ці процеси, отримали назви «гемокоагулологія», «гемостазіологія» та ін.). З позицій сучасної науки ці терміни охоплюють лише частину проблеми вивчення агрегатного стану крові в цілому і механізмів його регуляції. Тому на сьогодні фахівці цієї галузі вважають більш доцільним термін «гемоагрегатологія», представляючи систему гемостазу лише як одну з підсистем (структурних елементів) єдиної функціональної системи більш високого рівня – **системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК)** в цілому. Головні завдання гемоагрегатології:

- вивчення стану різних морфо-функціональних структур універсальної системи РАСК в нормі і при різних патологічних процесах
- дослідження ієрархії трьох протеолітичних підсистем РАСК – коагуляції, антикоагуляції і фібринолізу – та особливостей їх взаємодії
- з'ясування об'єктивних закономірностей функціонування всіх вище зазначених підсистем з метою розробки на цій основі методів ефективного регулювання і корекції їх порушень.

Головну (інтегральну) властивість крові зберігати рідкий стан в нормі та, за необхідності, згортатися в певних, найчастіше екстремальних, ситуаціях називають **гемостатичним потенціалом**. Дана властивість складається з безлічі взаємопов'язаних та взаємозалежних компонентів, одні з яких забезпечують рідкий агрегатний стан крові, її плинність, оптимальний рівень в'язкості, здатність проникати в найдрібніші артеріоли, капіляри, венули та здійснювати в них обмінні процеси, а інші забезпечують необхідні умови для утворення нерозчинного фібрину і тромбів, що перешкоджають кровотечі з пошкоджених судин. Гемостатичний потенціал в нормі має антитромботичну спрямованість, обумовлену властивостями неушкодженого ендотелію, активністю тканинного тромбопластину, активаторів плазміногену, антитромбіну та інших чинників.

Забезпечення рідкого стану крові в фізіологічних умовах гарантується постійною наявністю цілого ряду чинників, до яких відносяться:

- безперервний рух крові, який знижує локальну концентрацію факторів гемостазу і механічно ускладнює процеси згортання;
- продукція ендотелієм ендотеліального релаксуючого фактору (NO);
- постійна наявність в крові активних фізіологічних антикоагулянтів на відміну від факторів згортання, які активуються в ній лише в міру необхідності в результаті цілого ряду ферментативних реакцій;
- адсорбція факторів згортання клітинами стінок судин;
- продукція ендотелієм тканинного активатора фібринолізу;

- створення антикоагулянтного потенціалу на межі «кров-тканина» шляхом фіксації на ендотелії комплексу гепарин-антитромбін III;
- переважне утворення в ендотелії в нормі потужного інгібітору агрегації тромбоцитів – простацикліну та інших антитромбогенних речовин, що визначають тромборезистентність кровоносних судин. При цьому, принципово важливо, що всі ці речовини, обмежуючи процес тромбоутворення в фізіологічних умовах, не перешкоджають гемостазу при пошкодженні судин (!). Саме в цьому й полягає сенс і значення тромборезистентності.

Гемостатичний потенціал (як загальний – на рівні цілісного організму, так і локальний – тканинний) може бути **позитивним** (переважання підсистеми гемостазу – підвищена небезпека тромбозів), **негативним** (переважання протизгортальної підсистеми – підвищена небезпека кровотеч) або **нейтральним** (їх функціональна рівновага).

Будь-які відхилення гемостатичного потенціалу від необхідного оптимального рівня автоматично приводять в дію регулюючі чинники, які через ряд процесів забезпечують зменшення відхилень (негативний зворотний зв'язок), тобто відбувається включення механізмів компенсації і відновлення, які знову повертають систему в цілому до оптимального рівня.

**Система гемостазу** – це біологічна система, що здійснює за необхідно-сті швидке й ефективно попередження та зупинку кровотечі, зберігаючи в кровоносному руслі достатній об'єм циркулюючої крові і забезпечуючи тим самим нормальне кровопостачання органів. Зупинка кровотечі (гемостаз) є результатом фізіологічних процесів, що реалізуються шляхом взаємодії різних функціонально-структурних компонентів. Основні учасники цього процесу:

- структурні компоненти стінок кровоносних судин (в першу чергу, ендотелій);
- клітини крові (перш за все, тромбоцити);
- ферментні системи плазми: згортальна, протизгортальна, плазмінова (фібрінолітична), калікреїн-кінінова і ін.

Функціонування системи гемостазу залежить від багатьох компонентів (кількості і функціонального стану тромбоцитів, достатнього рівня факторів згортання, іонів кальцію, вітаміну К і т.п.) і забезпечується нормальною функцією печінки, селезінки, кісткового мозку, а також інших органів і систем організму.

Система гемостазу підпорядкована складній нейро-гуморальній регуляції, в якій чітко взаємодіють механізми позитивних та негативних зворотніх зв'язків. В результаті цього гемостаз спочатку піддається самоактивації, а потім, за рахунок наростання антизгортального потенціалу крові, самозагальмовуванню. Причому процес коагуляції крові регулюється настільки точно, що активується лише невелика частина факторів згортання. Така регуляція надзвичайно важлива, якщо врахувати, що коагуляційний потенціал всього одного мілілітру крові достатній для згортання протягом 10-15 секунд всього наявного в організмі фібриногену (!). Наявність зазначених механізмів створює умови для самообмеження процесу згортання крові, завдяки чому тромб не поширюється за межі області пошкодження судини, і локальне

тромбоутворення в нормі не трансформується в загальний процес – дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

В складному багатоступеневому процесі зупинки кровотечі умовно виділяють два етапи:

1. **Первинний (тимчасовий) або судинно-тромбоцитарний гемостаз**, який обумовлений спазмом судин і їх механічною закупоркою агрегатами тромбоцитів з утворенням так званого білого тромбоцитарного (первинного) тромбу.

2. **Вторинний (остаточний) або коагуляційний гемостаз**, що реалізується за допомогою активації численних факторів згортання крові, утворення щільного фібринового тромбу (червоного кров'яного згустку), котрий забезпечує надійну закупорку пошкоджених судин.

### **Судинно-тромбоцитарний (первинний, тимчасовий) гемостаз**

Роль судинно-тромбоцитарного гемостазу в організмі полягає в тимчасовій зупинці кровотечі за рахунок короткочасного скорочення (спазму) пошкодженої судини і утворення в зоні пошкодження первинного тромбу – тромбоцитарного агрегату («первинної гемостатичної пробки»). Цей процес починається в перші секунди після пошкодження і призводить до зупинки кровотечі з капілярів, дрібних артеріол чи венул (у здорової людини кровотеча при пошкодженні дрібних судин зупиняється приблизно за 2-4 хвилини). У великих судинах ці механізми неефективні, і крововтрата з артерій та вен припиняється лише частково. Це обумовлено тим, що в них рухається значніша маса крові під досить високим тиском, і тому пухка структура тромбоцитарного агрегату не може бути непроникною перепорою для її витікання (його проникність прямопропорційна тиску в судині). Тому для повної зупинки кровотечі необхідно підключення системи ферментативного гемо-стазу за участю чинників згортання, іонів кальцію, вітаміну К і ін. Таким чином, первинний гемостаз є лише першим етапом в зупинці кровотечі.

В забезпеченні первинного гемостазу беруть участь, тісно взаємодіючи між собою, кровоносні судини (перш за все, їх внутрішня оболонка – ендотелій) і тромбоцити.

**Роль ендотелію судин.** Ендотелій, перебуваючи в постійному контакті з кров'ю, безперервно отримує інформацію про стан кровотоку, тканинного обміну, зміни умов життєдіяльності клітин, трансформуючи її в відповідні зворотні сигнали. В останні роки сформувався поняття про так звану **дисфункцію ендотелію**, що включає структурні і функціональні його зміни. В широкому сенсі, це поняття може бути визначено як неадекватне ситуації (збільшене або зменшене) утворення в ендотелії різноманітних біологічно активних речовин.

Повноцінність ендотелію і особливості будови субендотеліального шару визначають його здатність перешкоджати виходу еритроцитів через механічно непошкоджену стінку, попереджаючи виникнення геморагій. Ендотелій відіграє важливу роль в підтримці рідкого стану крові в фізіологічних умовах, перш за все, завдяки його високій тромборезистентності, яка забезпечується:

- контактною інертністю внутрішньої поверхні ендотелію



- здатністю ендотелію синтезувати і виділяти інгібітор агрегації тромбоцитів – простагліцин (P<sub>g</sub> I<sub>2</sub>) та ендотеліальний релаксуючий фактор (NO)
- наявністю в ендотелії тромбомодуліну, здатного до зв'язування тромбіну
- фіксацією на ендотелії комплексу гепарин-антитромбін III
- здатністю тромбоцитів синтезувати тканинний активатор плазміногену
- здатністю ендотелію і тромбоцитів стимулювати фібріноліз через систему протеїнів C і S.

**Роль тромбоцитів.** Для нормального функціонування первинної ланки гемостазу має значення як кількість тромбоцитів, так і їх якісний (функціональний) стан. Участь тромбоцитів в гемостазі забезпечується їх здатністю:

- підтримувати нормальну структуру і функцію мікросудин, їх стійкість до дії пошкоджуючих чинників та перешкоджати діapedезу еритроцитів (ангіотрофічна та ангіопротекторна функція)
- викликати спазм пошкоджених судин шляхом секреції вазоактивних речовин – адреналіну, норадреналіну, серотоніну та інших амінів
- депонувати і транспортувати речовини, що стимулюють адгезію (прилипання) і агрегацію (склеювання) тромбоцитів
- закупорювати пошкоджені судини шляхом утворення первинної тромбоцитарної пробки за рахунок адгезії тромбоцитів до ендотелію і агрегації їх між собою
- безпосередньо брати участь в процесах гемокоагуляції.

Виділяють три найважливіші етапи судинно-тромбоцитарного гемостазу, які забезпечуються кров'яними пластинками:

**1. Адгезія тромбоцитів (platelet adhesion)** – це прилипання тромбоцитів до компонентів субендотелію (зокрема, до колагену) або до чужорідної поверхні (наприклад, до скла чи бісеру). Адгезія тромбоцитів до субендотелію пошкоджених кровоносних судин забезпечується взаємодією декількох компонентів:

- специфічних мембранних рецепторів тромбоцитів
- субендотеліального колагену
- фактору фон Віллебранда
- деяких білків адгезії (тромбоспондин, фібронектин).

Адгезія тромбоцитів і їх взаємодія з білками плазми крові та позаклітинним матриксом здійснюється за допомогою специфічних мембранних рецепторів цих клітин, більшість з яких належить до сімейства гетеродимерних білків-інтегринів, що складаються з однієї альфа- (130-200 кДа) і однієї бета-субодиниці (90-130 кДа). Тромбоцити містять, принаймні, 5 різних інтегринів. Зокрема, адгезія тромбоцитів до субендотеліальних волокон колагену відбувається в перші секунди після ушкодження ендотелію, завдяки наявності на їх мембранах інтегринових рецепторів до колагену – глікопротеїнів Ia/IIa.

Ще один специфічний мембранний рецептор сімейства інтегринів (глікопротеїн IIb/IIIa) взаємодіє, в першу чергу, з фібриногеном, забезпечуючи

основний шлях агрегації тромбоцитів один з одним через «фібринові містки». Ключова особливість цього глікопротеїну – це його здатність виконувати роль рецептора тільки на поверхні активованих тромбоцитів. Його афінність на поверхні неактивованих клітин дуже низька, а антигенна характеристика відрізняється від такої у активованих тромбоцитів. Активовані тромбоцити за допомогою глікопротеїну ІІb/ІІІa можуть зв'язувати на своїй поверхні більш 40000 молекул фібриногену. Наявність в глікопротеїні ІІb/ІІІa відповідних місць розпізнавання пояснює його здатність з'єднуватися з фактором Віллебранда, фібронектином, вітронектином. Показано, що його зв'язок з фактором Віллебранда важлива для ефективної агрегації тромбоцитів при високих швидкостях кровотоку. При вродженому дефіциті цього рецептора (тромб-астенія Гланцмана) різко порушена або відсутня агрегація тромбоцитів з більшістю індукторів агрегації, в тому числі колагеном, тромбіном, АДФ.

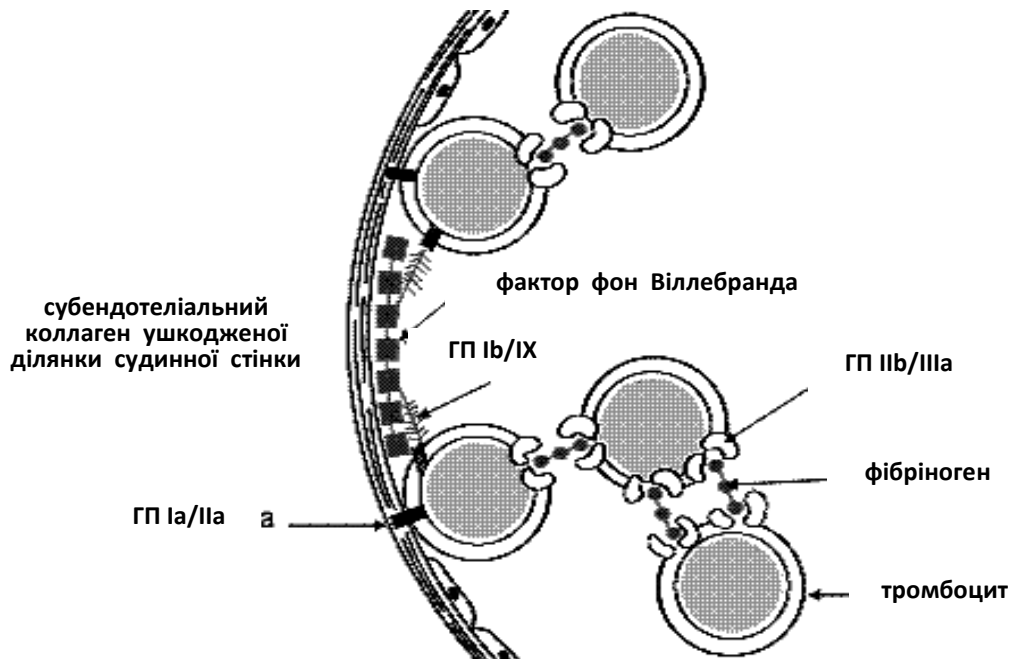
Крім того, на їх поверхні розташовані неінтегринові рецептори, такі як глікопротеїн Іb/ІХ (рецептор для фактору фон Віллебранда) і глікопротеїн ІV (він же ІІІb) – рецептор для тромбоспондину, що відіграє важливу роль в забезпеченні незворотної агрегації.

Стабілізація адгезованих на колагені тромбоцитів фактором фон Віллебранда через глікопротеїни Іb/ІХ не дозволяє току крові розмивати адгезовані клітини. Дефіцит або аномалія глікопротеїну Іb/ІХ (тромбоцитодистрофія Бернара-Сульє) різко знижує ступінь вираженості та міцність їх адгезії. Хвороба успадковується аутосомно-рецесивно, характеризується вираженим порушенням гемостазу з важкими рецидивуючими кровотечами з слизових.

На малюнку на наступній сторінці схематично показана функціональна роль найважливіших із зазначених мембранних рецепторів тромбоцитів.

**2. Активація тромбоцитів (platelet activation) і їх дегрануляція (platelet release reaction – реакція звільнення).** Активація тромбоцитів призводить до зміни звичайної дисковидної форми тромбоцитів на сферичну, утворення у них відростків (псевдоподій) та їх адгезії до структур субендотелію, зокрема, до колагену. Активація тромбоцитів супроводжується стимуляцією в них ряду процесів:

- утворення вторинних посередників, які викликають фосфорилування білків
- активація тромбоцитарних глікопротеїнів і фосфоліпаз



- експресія фібрिनенових рецепторів і перерозподіл концентрації катіонів  $\text{Ca}^{2+}$
- активація метаболізму арахідонової кислоти
- активація  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  обміну
- активація обміну фосфоліпідів.

Різний якісний фосфоліпідний склад зовнішньої та внутрішньої поверхонь – надзвичайно важлива особливість мембрани інтактних тромбоцитів. Взагалі всі основні фосфоліпіди тромбоцитів можна розділити на 2 групи:

- фосфоліпіди без прокоагулянтної активності (фосфатиділхолін, сфінгомієлін)
- фосфоліпіди з прокоагулянтними властивостями (фосфатиділсерін, фосфатиділетаноламін, фосфатиділінозитол).

Фосфоліпіди першої групи відносно рівномірно розподілені на обох поверхнях мембрани неактивованих тромбоцитів, а фосфоліпіди другої групи локалізовані переважно на внутрішній поверхні мембрани. При активації тромбоцита концентрація їх на зовнішній стороні мембрани значно зростає, внаслідок чого утворюється прокоагулянтна поверхня, необхідна для фіксації, активації і взаємодії плазмових білків гемостазу. Власне ці фосфоліпіди й називають фактором 3 тромбоцитів. Крім того, перерозподіл фосфоліпідів змінює в'язкість мембрани, що також важливо для протікання гемостатичних реакцій.

В процесі первинної активації кров'яних пластинок в місці пошкодження та їх початкової агрегації відбувається вивільнення ними цілого ряду біологічно активних речовин (як заздалегідь запасених в їх гранулах, так і тих, які утворюються безпосередньо при активації) – потужних стимуляторів подальшої агрегації циркулюючих в крові тромбоцитів (АДФ, серотоніну, адреналіну, тромбоцит-активуючого фактору 3, нестабільних простагландинів, тромбоксану  $\text{A}_2$  і ін.).

3. **Агрегація тромбоцитів** (platelet aggregation) – їх склеювання (злипання) між собою під дією специфічних стимуляторів. Розрізняють зворотню і незворотню агрегацію.

**Зворотня агрегація** (початкове скупчення тромбоцитів в місцях пошкодження і склеювання їх між собою) починається практично одночасно з адгезією і обумовлена виділенням пошкодженою стінкою судини, тромбоцитами і еритроцитами біологічно активних речовин (насамперед, АДФ). В результаті цього утворюється пухка тромбоцитарна пробка, яка проникла для плазми крові.

**Незворотня агрегація** (агрегація кров'яних пластинок, при якій вони втрачають свою структурність і зливаються в однорідну масу, утворюючи непроникну для плазми крові пробку) відбувається під дією тромбіну, який руйнує мембрани тромбоцитів, що призводить до масового викиду численних біологічно активних речовин, котрі сприяють вторинному спазму судин. Крім того, звільнення тромбоцитарного фактору 3 дає початок утворенню тромбоцитарної протромбінази, тобто включенню механізму коагуляційного гемостазу. На агрегатах тромбоцитів утворюється невелика кількість ниток фібрину, на яких затримуються формені елементи крові.

Порушення будь-якого з цих етапів призводять до підвищеної кровоточивості.

**Коагуляційний (вторинний, остаточний) гемостаз.**

**Гемокоагуляція** – це складний багатоетапний ферментативний процес, в якому фактично беруть участь всі три підсистеми:

- згортальна (прокоагулянти)
- протизгортальна (антикоагулянти)
- плазмінова або фібрінолітична (забезпечує розчинення фібринового згустку).

**Фактори згортання.** Насьогодні відомо 15 факторів згортання, що містяться в плазмі. За своєю природою вісім факторів відносяться до білків-ферментів, а решта є неферментними протеїнами. Причому сім з восьми ферментів (фактори II, VII, IX-XII, XIV) – це серинові протеази, що активують інші чинники, розщеплюючи в їх молекулах зв'язок Арг-Глі, а один (фібринстабілізуючий фактор XIII) – це глутамінтрансфераза.

В складі чотирьох чинників (II, VII, IX, X) є  $Ca^{2+}$ -зв'язуючі ділянки, що забезпечує їх здатність прикріплюватися до фосфоліпідів тромбоцитів і клітин пошкоджених тканин, які мають негативний заряд. Ділянки, що зв'язують  $Ca^{2+}$ , містять велику кількість залишків  $\gamma$ -карбоксихлутамінової кислоти, для синтезу якої необхідний вітамін К (кофермент глутаматкарбоксилази). Аліментарна недостатність вітаміну К, порушення його всмоктування, прийом ліків-антагоністів (кумарин) – причина набутих К-залежних коагулопатій.

Загальна характеристика факторів згортання дана в таблиці, наведеній на наступній сторінці.

Крім плазмових факторів в процесі згортання крові беруть участь також тканинні і клітинні, зокрема, тромбоцитарні та еритроцитарні фактори. Крім цього, невід'ємними учасниками процесу згортання є катіони кальцію.

Процес гемокоагуляції умовно можна розділити на три фази:

1) утворення протромбінази

**Коротка характеристика плазмових факторів згортання**

| № п/п | Назва                                                                               | Природа              | Функція                                                                                                                                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I     | фібриноген                                                                          | глікопротеїн         | прекурсор фібрину                                                                                                                                                                                            |
| II    | протромбін                                                                          | $\alpha 1$ -глобулін | профермент тромбіну                                                                                                                                                                                          |
| III   | тканинний тромбопластин                                                             | фосфоліпопротеїн     | активний в зовнішньому механізмі згортання                                                                                                                                                                   |
| IV    | іони кальцію                                                                        | катіони              | необхідні для активації більшості факторів згортання                                                                                                                                                         |
| V     | проакцелерин,<br>плазмовий глобулін,<br>лабільний фактор                            | $\beta$ -глобулін    | кофактор – компонент активатора протромбіну; зв'язується з мембраною тромбоцитів, активується ф. IIa і $Ca^{2+}$                                                                                             |
| VII   | проконвертин,<br>стабільний фактор                                                  | $\alpha 1$ -глобулін | профермент (протеаза); VIIa разом з ф. III і $Ca^{2+}$ активує ф. X (зовнішній механізм)                                                                                                                     |
| VIII  | антигемофільний глобулін А                                                          | $\beta 2$ -глобулін  | VIIIa (в комплексі з фактором Віллебранда) – кофактор активації фактора X (внутрішній механізм); активується ф. IIa і $Ca^{2+}$                                                                              |
| IX    | антигемофільний глобулін В<br>(Крістмаса), плазмовий<br>тромбопластиновий компонент | $\alpha 1$ -глобулін | контакт-чутливий профермент (протеаза); IXa разом з ф. VIIIa, $Ca^{2+}$ і фактором тромбоцитів 3 активує ф. X (внутрішній механізм)                                                                          |
| X     | препротромбіназа,<br>фактор Стюарта-Прауэр                                          | $\alpha 1$ -глобулін | профермент (протеаза); Xa – компонент активатора протромбіну (спільний механізм)                                                                                                                             |
| XI    | плазмовий попередник<br>тромбопластину (Розенталя)                                  | $\gamma$ -глобулін   | контакт-чутливий профермент (протеаза); XIa разом з $Ca^{2+}$ активує ф. IX (внутрішній механізм)                                                                                                            |
| XII   | контактний фактор Хагемана                                                          | $\beta$ -глобулін    | контакт-чутливий профермент (протеаза); активується калікреїном, колагеном і ін.; активує ПК, ВМК, фактор XI (внутрішній механізм)                                                                           |
| XIII  | фібрин-стабілізуючий фактор<br>Лаки-Лоранда,<br>трансглутаминаза                    | $\beta$ -глобулін    | профермент (трансамінідаза); XIIIa визиває переплетіння ниток фібрину                                                                                                                                        |
| XIV   | каліккреїноген (плазмовий<br>прекаліккреїн – ПК),<br>фактор Флетчера                | $\beta$ -глобулін    | профермент (протеаза); під дією фактору XIIIa, перетворюється в калікреїн, який сприяє активації факторів XII і XI та активує фактори VII і IX, зв'язуючи внутрішній та зовнішній шляхи активації фактору X. |
| XV    | високомолекулярний кініноген<br>– ВМК, фактор Фітцджеральда-<br>Фложак-Вільсона     | $\alpha 1$ -глобулін | профермент (протеаза); під дією фактору XIVa перетворюється в кінін та сприяє контактній активації факторів XII і XI (внутрішній механізм)                                                                   |

2) активація тромбіну (з неактивного протромбіну під впливом протромбінази)

3) утворення фібрину (з фібриногену під впливом тромбіну).

Перша фаза – утворення протромбінази – це багатоступінчастий процес, в результаті якого в крові накопичується функціонально активний комплекс – протромбіназа, здатний перетворити протромбін в тромбін. Ця фаза триває 5-7 хвилин. Умовно виділяють «зовнішній» (має захисний характер при

пошкодженні судини) і «*внутрішній*» (причиною активації якого можуть бути будь-які патологічні стани) *шляхи* утворення протромбінази.

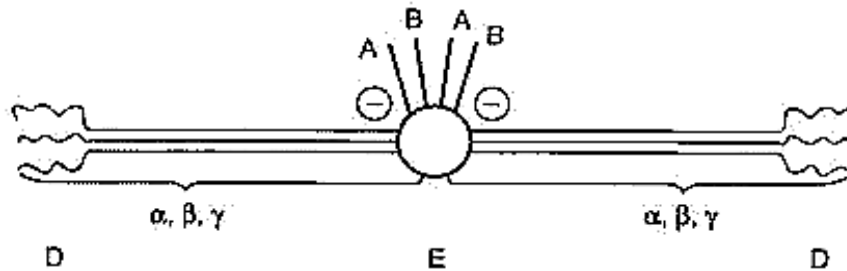
Пусковим моментом для утворення тканинної протромбінази (ф.Ха) за *зовнішнім механізмом*, є пошкодження клітин і вивільнення тканинного тромбопластину (ф.ІІІ). Реалізація зовнішнього механізму відбувається значно швидше (5-10 сек.), ніж внутрішнього (5-8 хвилин). Крім тромбопластину в ній беруть участь конвертин (ф.VIa) і катіони кальцію. Всі ці компоненти утворюють єдиний функціональний комплекс, взаємодіючи з фосфоліпідами клітинних мембран. Завдяки цьому перші порції тромбіну, який переводить фібриноген в фібрин, утворюються вже через 5 секунд після травми.

Активація системи згортання за внутрішнім механізмом – утворення кров'яної протромбінази – відбувається без участі тканинного тромбопластину (ф.ІІІ) за рахунок внутрішніх ресурсів крові або плазми. Протромбіназа плазми крові утворюється повільніше, ніж тканинна. Сигналом для активації служить пошкодження судинної стінки. Причому тромбоцит, на рецепторах якого адсорбуються прокоагулянти, спрямовується до місця пошкодження, де відбувається його активація, і він стає постачальником плазмових факторів (насамперед, фактора XII Хагемана). Контакт фактора Хагемана з колагеном пошкодженої судинної стінки призводить до його активації, що служить сигналом для запуску послідовної активації XI, IX, VIII факторів за участю іонів кальцію (ф.IV). Утворений комплекс активує X фактор, що призводить до утворення необхідної кількості протромбінази. Процес утворення кров'яної протромбінази триває від 5 до 8-10 хвилин.

Друга фаза – це утворення тромбіну. Як відомо, готового тромбіну в плазмі крові немає, але є його неактивний попередник – протромбін (ф.ІІ), який в присутності іонів кальцію під дією протромбінази (ф.Ха) шляхом обмеженого протеолізу перетворюється в тромбін (ф.Іа). Фаза триває 2-5 секунд.

Третя фаза – утворення фібрину. Тромбін видаляє з молекули фібриногену два коротких гідрофільних пептиди і, таким чином, переводить фібриноген (ф.І) в фібрин (ф.Іа).

Молекула фібриногену утворена трьома парами пов'язаних дисульфідними зв'язками поліпептидних ланцюгів -  $\alpha$ -А (63,5 кДа),  $\beta$ -В (56 кДа) і  $\gamma$  (47 кДа) з приєднаними до них через аспарагін олігосахаридами. Структурно в молекулі фібриногену є три розділених лінійними ділянками глобулярних домени: два (D) на кінцях молекули і один (E) – в її центрі. З центрального домену E виступають N-кінцеві частини А (16 АК) і В (14 АК) фрагментів  $\alpha$ - і  $\beta$ -ланцюгів. Вони містять велику кількість залишків аспартату та глутамату, що створює сильний негативний заряд на N-кінцях молекул фібриногену і перешкоджає їх агрегації (!).



Під дією тромбіну олігопептиди А і В відщеплюються. Спочатку утворюється фібрин-мономер (Im), потім розчинний фібрин-полімер (Is). Фактор XIII (фібрин-стабілізуючий) утворює поперечні зв'язки в фібрин-полімерах і переводить розчинний фібрин в нерозчинний (Ii). Однак на цій стадії тривимірна мережа волокон фібрину, яка містить еритроцити, тромбоцити і інші клітини крові все ще відносно пухка. Свою остаточну форму вона приймає після ретракції згустку, яка забезпечується скорочувальним білком тромбоцитів (тромбастенином) і іонами кальцію при активному скороченні волокон фібрину і витісненні сироватки. Завдяки ретракції згусток стає більш щільним, формується повноцінний тромб, який забезпечує остаточну зупинку кровотечі.

## 5. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ.

### 5.1. ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Загальна характеристика системи регуляції агрегатного стану крові. Гемостатичний потенціал
2. Судинно-тромбоцитарний гемостаз та його порушення
3. Коагуляційний гемостаз та його порушення

### 5.2. ПРАКТИЧНІ РОБОТИ, ЯКІ ВИКОНУЮТЬСЯ НА ЗАНЯТТІ

#### Протокол № 7

Дата:

#### 1. Визначення протромбінового часу та проценту протромбіну за Квіком з використанням напівавтоматичного коагулометра «Coag Chrom-3003».

##### Принцип методу:

При додаванні до цитратної плазми надлишку тканинного тромбопластину та іонів кальцію час утворення згустку фібрину залежить лише від активності факторів зовнішнього та загального шляху коагуляції – I, II, V, VII та X.

*Нормальні значення:* протромбіновий час – **14-18 сек.**

протромбіновий індекс за Квіком – **70-130%**

міжнародне нормалізоване відношення – **0,8-1,2**

##### Отримання плазми для аналізу

Венозну кров взяти у пластикову пробірку на 3,8% цитрат натрію у співвідношенні 9:1, центрифугувати 7 хвилин при 1000 об/хв. Плазму перенести в іншу пробірку на повторно центрифугувати 15 хвилин при 3000 об/хв. Після центрифугування негайно перенести отриману плазму у пластикову пробірку, зберігати при кімнатній температурі не більше 4 годин. Зберігання зразків при плюс 2<sup>0</sup>С–плюс 8<sup>0</sup>С не допускається через холодову

активацію VII фактору. Для отримання плазми, бідної на тромбоцити, однократне центрифугування крові 15 хвилин при 3000 об/хв.

**Клініко-діагностичне значення.** Протромбіновий час – скринінговий тест, що широко використовується для оцінки зовнішнього каскаду згортання плазми. Скорочення протромбінового часу спостерігається при активації зовнішнього механізму згортання, на останніх тижнях вагітності, прийомі пероральних контрацептивів, лікуванні концентратами факторів протромбінового комплексу.

Протромбіновий час подовжується при дефіциті або аномалії факторів протромбінового комплексу, хворобі печінки та жовчовивідної системи, у випадку використання антикоагулянтів непрямої дії, лікуванні не фракціонованим гепарином, ДВС-синдромі.

Протромбіновий індекс дозволяє визначити активність протромбінового комплексу плазми крові пацієнта у порівнянні з визначеним протромбіновим часом контрольної плазми.

Заповнити таблицю

| № п/п | № зразка | Протромбіновий час, сек | Протромбіновий індекс, % |
|-------|----------|-------------------------|--------------------------|
|       |          |                         |                          |
|       |          |                         |                          |
|       |          |                         |                          |
|       |          |                         |                          |

**Висновок:**

## **6. МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ**

**1. Які групи факторів згортання крові виділені відповідно до міжнародної класифікації компонентів гемостазу?**

- A. Тромбоцитарні, еритроцитарні
- B. Лейкоцитарні
- C. Фактори плазми крові
- D. Тканинні
- E. Всі відповіді вірні

**2. В якому органі, переважно, здійснюється синтез факторів згортання плазми крові?**

- A. Кістковий мозок
- B. Печінка
- C. Нирки



- D. Селезінка
- E. Всі відповіді вірні

**3. Які фактори згортання крові, що містяться в плазмі крові, відносяться до кінінової системи?**

- A. Фібриноген, тромбостенін
- B. Тромбін
- C. Тромбопластин
- D. Прекалікреїн, кініноген
- E. Всі відповіді правильні

**4. Який механізм є пусковим у процесі згортання крові?**

- A. Активація фактора Флетчера
- B. Активація фактора Хагемана (контакту)
- C. Активація антигемофільного глобуліну А
- D. Активація проакцелерину
- E. Активація проконвертину

**5. Які компоненти гемостазу є вітамін-К залежними факторами?**

- A. Тромбопластин
- B. Проконвертин, протромбін, фактор Стюарта-Прауера
- C. Прекалікреїн
- D. Кініноген
- E. Всі відповіді правильні

**6. Який із перелічених лабораторних показників указує на наявність запального процесу?**

- A. Збільшення вмісту фібриногену
- B. Зниження вмісту фібриногену
- C. Збільшення концентрації іонів кальцію
- D. Зниження концентрації іонів кальцію
- E. Збільшення концентрації фібринази

**7. Що таке протромбіназа?**

- A. Комплекс проконвертину та кальцію
- B. Комплекс акцелерину і тромбопластину
- C. Комплекс акцелерину, тромбопластину, кальцію, фактора Стюарта-Прауера
- D. Тромбопластин
- E. Всі відповіді вірні

**8. Які компоненти гемостазу необхідні для здійснення ретракції кров'яного згустка?**

- A. Протромбін, гепарин
- B. Протромбіназа, тромбін
- C. Каллікреїн, кініноген
- D. Тромбостенін, кальцій
- E. Гепарин

**9. Під час якої фази згортання крові здійснюється контактна калікреїн-каскадна активація?**

- A. Утворення протромбінази
- B. Утворення тромбіну
- C. Утворення фібрину
- D. Посткоагуляційна фаза
- E. Всі відповіді вірні

**10. Що є джерелом фосфоліпиду при формуванні протромбінази по внутрішньому механізмі?**

- A. Судинна стінка
- B. Плазма
- C. Формені елементи крові
- D. Білки плазми
- E. Фібриноген

## **7. ТЕСТИ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЛІЦЕНЗІЙНОГО ІСПИТУ «КРОК-Б»**

**1. Порушення системи згортання крові призводять до розвитку численних геморагічних діатезів. Які лабораторні показники характеризують хворобу Віллебранда?**

- A. Збільшення кількості тромбоцитів
- B. Зменшення кількості тромбоцитів
- C. Підвищення адгезивності тромбоцитів, збільшення їх кількості
- D. Збільшення часу кровотечі, дефіцит фактора VIII, зниження адгезивності тромбоцитів
- E. Збільшення часу кровотечі, підвищення кількості тромбоцитів

**8. ЛІТЕРАТУРА** (див. стор. 100)

## **ЗАНЯТТЯ № 8**

**1. ТЕМА: Протизгортальна система та система фібринолізу. Їх функціонування в нормі та при патології. Дослідження системи РАСК (семінар).**

**2. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ:**

Протизгортальна система та система фібринолізу дві підсистеми єдиної системи регуляції агрегатного стану крові, котрі за дією протилежні підсистемі гемостазу. Їх функціональна рівновага надзвичайно важлива для організму. Порушення функціонування будь-якої з ланок РАСК призводить до виникнення важких наслідків – тромбозів або геморагій. Важливе місце в визначенні характеру порушень займають методи лабораторної діагностики стану відповідних ланок системи регуляції агрегатного стану крові.

**3. МЕТА ЗАНЯТТЯ:**

На основі знань про протизгортальну та плазмінову системи визначити основні види порушень та лабораторні методи дослідження згортальної та протизгортальної ланок системи регуляції агрегатного стану крові.

#### 4. ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ

##### Протизгортальна (антикоагулянтна) система

Фізіологічна роль протизгортальної системи полягає в збереженні крові в рідкому стані і обмеженні процесу тромбоутворення. Такий агрегатний стан крові підтримується внаслідок її безперервного руху (за рахунок чого знижується концентрація реагентів агрегації), адсорбції факторів згортання ендотелієм і, нарешті, завдяки наявності природніх (фізіологічних) антикоагулянтів – системи постійно циркулюючих «пасток», орієнтованих на селективне зв'язування тромбіну.

Якщо головний активатор згортання з'являється в крові тільки за необхідності в результаті каскаду ферментативних перетворень, то один з головних антикоагулянтів – антитромбін III – завжди знаходиться в кровотоці.

Розрізняють *антикоагулянти первинні* (синтезуються в організмі незалежно від активності системи згортання в даний момент і постійно містяться в крові) та *вторинні* (утворюються лише при активації згортальної та плазмінової систем).

##### Первинні фізіологічні антикоагулянти:

- **антитромбін III** ( $\alpha$ 2-глобулін) є плазмовим кофактором гепарину (при взаємодії з гепарином і гепариноподібними молекулами на поверхні ендотелію його активність різко збільшується), інгібітором тромбіну і всіх активних форм інших плазмових факторів (IXa, XIa, XIIa), за винятком фактору VII

- **гепарин** (гетерополісахарид – представник глікозаміногліканів) – інгібітор полівалентної дії, що обмежує всі фази гемокоагуляції. Він утворює комплекс з антитромбіном III, трансформуючи його в антикоагулянт негайної дії, а також активує неферментний фібріноліз

- **протеїн C** – вітамін K-залежний фізіологічний антикоагулянт, інактивуючий фактори VIII і V за участю двох інших кофакторів (протеїну S і тромбомодуліну). Активований протеїн C руйнує фактор Va і фактор VIIIa шляхом часткового протеолізу, сповільнюючи дві ключові реакції згортання. Крім того, протеїн C стимулює виділення ендотеліальними клітинами тканинного активатора плазміногену

- **протеїн S** – кофактор протеїну C

- **інгібітор протеїназ-1** (за старою номенклатурою –  $\alpha$ 1-антитрипсин) – інгібітор тромбіну, факторів IXa, XIa, XIIa, плазміну, калікреїну і ін.

- **$\alpha$ 2-макроглобулін** – інгібітор тромбіну, плазміну, калікреїну.

З них, антитромбін III і гепарин – основні фізіологічні антикоагулянти, а всі інші – додаткові.

Встановлено, що антитромбін III інгібує тільки ферментативні фактори зсідання, а два неферментативних фактори – фактор V та фактор VIII зазнають протеолітичного розщеплення протеїном C, до складу якого входить протеїн C, його кофактор – протеїн S та мембранний білок тромбомодулін. Під дією комплексу тромбін–тромбомодулін на поверхні ендотеліальних клітин

відбувається активація протеїну С (оскільки він циркулює в плазмі в неактивному стані), за рахунок чого блокується дія факторів V та VIII. Важливим антикоагулянтом зовнішнього шляху зсідання є інгібітор шляху тканинного фактору. Він обмежує синтез тромбіну, блокуючи його одразу після утворення, а також сприяючи його поглинанню та деградації

Слід пам'ятати, що крім абсолютного зниження рівня антитромбіну III, протеїну С і протеїну S до підвищення згортальності крові (небезпеки тромбоутворення) ведуть і їх структурні аномалії.

Вторинні антикоагулянти за своєю суттю є «відпрацьованими» факторами згортання крові та продуктами їх протеолізу. До них відносять:

- **антитромбін I**, який представляє собою фібрин, котрий адсорбує і інактивує практично весь утворений в процесі згортання крові тромбін, тобто функціонує і як фізіологічний антикоагулянт

- **продукти деградації фібриногену/фібрину**, що з'являються внаслідок дії плазміну, та інгібують як агрегацію тромбоцитів, так і кінцевий етап згортання – процес полімеризації фібрин-мономерів

- мета-фактори активних плазмових факторів і т.д.

Активація протизгортальної системи відбувається паралельно запуску системи згортання, безпосередньо з моменту появи перших порцій активного XII чинника.

Отже, самогальмування системи гемостазу спостерігається вже на початковому етапі активації даної системи. Об'єктами впливу антикоагулянтів є всі активні форми плазмових факторів крові. Однак слід зазначити, що фізіологічні антикоагулянти закінчуються дуже швидко, темпи їх вироблення при патології «не встигають» за темпами їх споживання, що зумовлює необхідність поповнення дефіциту антикоагулянтів в цих умовах.

### **Система фібрінолізу**

Обмеження росту фібринового згустку та його руйнування відбувається за допомогою плазмінової системи (система фібрінолізу).

**Фібріноліз** – це процес ферментативного розщеплення фібрину кров'яного згустку, що супроводжується руйнуванням тромбу. Завдяки функціонуванню фібринолітичної системи відбувається постійне розчинення внутрішньосудинних тромбів, що можуть утворюватися на стінках кровоносних судин внаслідок дії факторів, які активують згортальну систему крові. Фібрінолітична система багатоконпонентна та складається з активаторів, інгібіторів та кінцевого ферменту – плазміну, який утворюється з плазміногену. Активація плазміногену проходить по зовнішньому та внутрішньому шляхах. Зовнішній забезпечується тканинним активатором плазміногену, внутрішній – урокіназою, стрептокіназою. Процес фізіологічної активації плазміногену відбувається тільки за наявності фібринового згустку, до якого приєднується плазміноген та його активатори (XIIIa-фактор, прокалікреїн та ін). Цим забезпечується локальний характер дії плазміну, який не поширюється по всьому судинному руслу.

Активація плазміногену може також ініціюватися протеїназами різного походження, наприклад, лізосомальними протеїназами тканинних клітин. При

порушенні проникності клітинних мембран, наприклад, при запальних процесах, тканинні протеїнази посилено виділяються в кровоток, що підсилює фібриноліз і нерідко закінчується спонтанними кровотечами. Інфікування організму бактеріями також супроводжується масивним надходженням в кров бактеріальних протеїназ (стрептокіназа та ін.).

Фібриноліз складається з трьох послідовних етапів:

**I етап** – утворення компонентів кров'яного активатора плазміногену (протеїназ) з проактиваторів

**II етап** – перетворення неактивного проферменту **плазміногену (про-фібринолізину)** в активний фермент – протеїназу **плазмін (фібринолізин)**, яка власне й розщеплює фібрин.

**Плазміноген** – це глікопротеїн із класу  $\beta$ -глобулінів (М.м. біля 80 кД), який складається з одного поліпептидного ланцюга.

Активація плазміногену з утворенням активного плазміну здійснюється за рахунок розщеплення протеїназами внутрішнього пептидного зв'язку Arg<sup>560</sup>-Val<sup>561</sup>. Фізіологічними активаторами цього глікопротеїну є фактор XII<sub>a</sub>, численні тканинні та судинні активатори плазміногену. Важливим активатором плазміногену є **урокіназа**, що синтезується в нирках. Здатність активувати глікопротеїн без розщеплення внутрішньомолекулярного пептидного зв'язку має **стрептокіназа** – білок, який міститься, зокрема, в  $\beta$ -гемолітичних стрептококах.

**Плазмін** – це фермент, що за механізмом ферментативної дії є сериною протеїназою трипсиноподібної дії. Він є глікопротеїном з М.м. 80 кД, складається з двох поліпептидних ланцюгів: важкого (А) та легкого (В). Фізіологічним субстратом плазміну є фібрин, проте фермент в умовах *in vitro* має широку субстратну специфічність, розщеплюючи різні білкові субстрати: фібриноген, білкові фактори комплементу, казеїн.

**III етап** – власне розщеплення фібрину, що є основою фібринового згустку, до пептидних продуктів протеолізу. Процес каталізується активним плазміном, що утворився на II етапі фібринолізу.

Розчинні продукти деградації фібрину екскретуються із сечею. Підвищення вмісту в сечі продуктів розщеплення фібрину свідчить про надмірне посилення внутрішньосудинного згортання крові.

Утворення плазміну з плазміногену, що постійно відбувається в крові, є фізіологічним механізмом, який протидіє внутрішньосудинному тромбоутворенню. З іншого боку, надмірному посиленню фібринолізу перешкоджає природний антагоніст плазміну – білковий інгібітор глікопротеїн  $\alpha_2$ -антиплазмін. Спадкове зниження концентрації  $\alpha_2$ -антиплазміну в крові супроводжується підвищеною

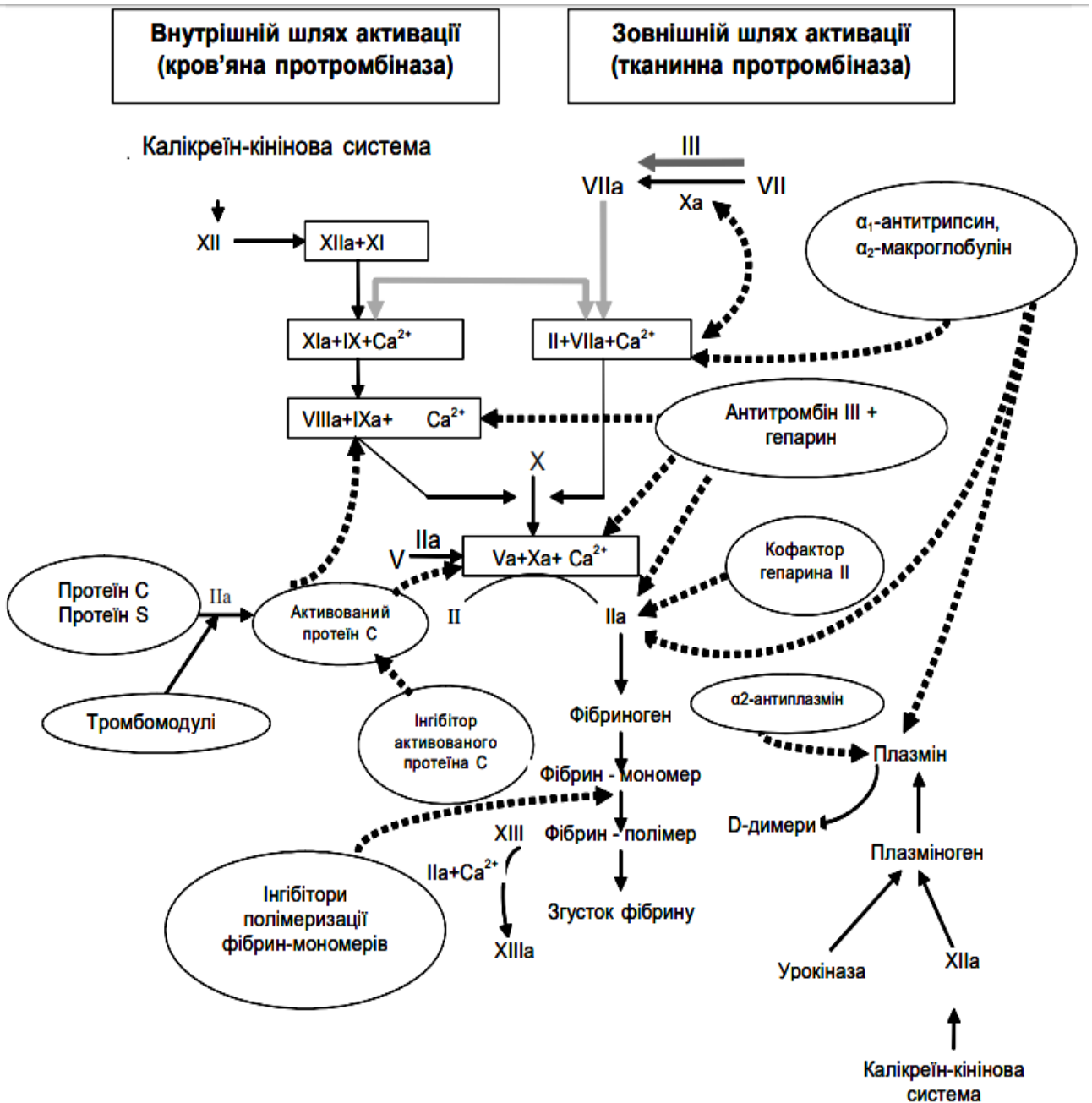
Плазмін здатний до протеолітичної деградації як фібрину, так і фібриногену. В результаті розпаду фібрину формуються D-димери, а при протеолізі фібриногену – фрагменти X, Y, D, E. Обмеження процесу фібринолізу здійснюється за рахунок його інгібіторів (інгібітор активатора плазміногену I

типу, інгібітору фібринолізу, який активується тромбіном, альфа-2-антиплазміну, альфа-2-макроглобуліну та альфа-1-антитрипсину).

**Основні лабораторні показники, що характеризують стан відповідних ланок системи регуляції агрегатного стану крові**

- I. Оцінка першої фази плазмового (коагуляційного) гемостазу:
  1. Час згортання крові.
  2. Активований частковий тромбопластиновий час.
  3. Активність XII фактора.
  4. Активність XI фактора.
  5. Активність IX фактора.
  6. Активність VIII фактора.
  7. Активність X фактора.
- II. Оцінка другої фази плазмового гемостазу:
  1. Протромбіновий час.
  2. Активність V фактора.
  3. Активність VII фактора.
  4. Активність II фактора.
- III. Оцінка третьої фази плазмового гемостазу:
  1. Концентрація фібриногену в плазмі.
  2. Активність XIII фактора в плазмі.
  3. Тромбіновий час.
- IV. Стан антикоагулянтної системи:
  1. Антитромбін III.
  2. Гепарин.
  3. Активований час згортання крові.
  4. Протеїн C.
  5. Протеїн S
- V. Стан системи фібринолізу:
  1. Плазміноген
  2. Тканинний активатор плазміногену та інгібітор активатора
  3. D-димери
  4. Розчинні фібрин-мономерні комплекси.

## Загальна схема функціонування всіх ланок системи РАСК



## **5. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ.**

### **5.1. ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Протизгортальна система та її порушення
2. Система фібринолізу та її порушення
3. Основні лабораторні тести, що характеризують стан відповідних ланок системи регуляції агрегатного стану крові.

## **6. МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ**

- 1. До протизгортальної системи відносяться всі зазначені компоненти, крім:**
  - A. Гепарін
  - B. Антитромбін I
  - C. Протеїн С
  - D. Протеїн S
  - E. Всі відповіді вірні
- 2. До системи фібринолізу відносяться всі зазначені компоненти, крім:**
  - A. Плазміноген
  - B. Фібринолізін
  - C. інгібітор плазміногену
  - D. Антитромбін I
  - E. Всі відповіді вірні
- 3. Які фактори згортання крові, що містяться в плазмі крові, відносяться до кінінової системи?**
  - A. Фібриноген, тромбостенін
  - B. Тромбін
  - C. Тромбопластин
  - D. Прекалікреїн, кініноген
  - E. Всі відповіді правильні
- 4. Які компоненти гемостазу є вітамін-К залежними факторами?**
  - A. Тромбопластин
  - B. Проконвертин, протромбін, фактор Стюарта-Прауера
  - C. Прекалікреїн
  - D. Кініноген
  - E. Всі відповіді правильні
- 5. Який із перелічених лабораторних показників указує на наявність запального процесу?**
  - A. Збільшення вмісту фібриногену
  - B. Зниження вмісту фібриногену
  - C. Збільшення концентрації іонів кальцію
  - D. Зниження концентрації іонів кальцію
  - E. Збільшення концентрації фібринази
- 6. Що таке стрептокіназа?**



- A. протейназа – активатор плазміногену
- B. активатор плазміногену без протейназної дії
- C. протейназа – активатор плазміну
- D. протейназа – інгібітор плазміну
- E. інгібітор плазміногену без протейназної дії

**7. Який показник використовується для оцінки стану III фази коагуляційного гемостазу**

- A. Протромбіновий час
- B. Активність XII фактора
- C. АПТЧ
- D. Тромбіновий час
- E. МНО

**8. Один з лабораторних показників оцінки стану плазмінової системи – D-димери – є продуктом деградації:**

- A. фібриногену
- B. фібрінолізіну
- C. фібрину
- D. плазміногену
- E. плазміну

**9. Два неферментативні плазмові фактори згортання – фактор V і фактор VIII – зазнають протеолітичного розщеплення:**

- A. протейном C
- B. гепарином
- C. антитромбіном III
- D. антитромбіном I
- E. протромбіназою

**10. Під час якої фази згортання крові здійснюється контактна калікреїн-каскадна активація?**

- A. Утворення протромбінази
- B. Утворення тромбіну
- C. Утворення фібрину
- D. Посткоагуляційна фаза
- E. Всі відповіді вірні

## **7. ТЕСТИ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЛІЦЕНЗІЙНОГО ІСПИТУ «КРОК-Б»**

**1. Порушення гемокоагуляції є небезпечними для організму. Вкажіть тест для оцінювання зовнішнього шляху згортання крові, при якому використовується тканинний тромбoplastин та іони  $Ca^{2+}$ :**

- A. Протромбіновий час (ПЧ)
- B. Тривалість кровотечі
- C. Тромбіновий час (ТЧ)
- D. Час згортання
- E. Активованій парціальний тромбіновий час (АПТЧ)

**2. Біохімічні констеляції захворювань серцево-судинної системи в більшості випадків містять стандартний набір біохімічних тестів. При якій з вказаних патологій доцільно додатково зробити коагулограму?**

- A. Міокардіодистрофія
- B. Гіпертонічна хвороба
- C. Міокардит
- D. Ревмокардит
- E. Перикардит

**8. ЛІТЕРАТУРА** (див. стор. 100)

## **ЗАНЯТТЯ № 9**

**1. ТЕМА: Біохімічні функції печінки в нормі та при патології. Лабораторна діагностика порушень функцій печінки**

### **2. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ**

Печінка – життєво важливий орган, який відіграє головну роль в метаболізмі білків, вуглеводів, ліпідів, вітамінів, мінеральних речовин, у знешкодженні токсичних речовин як екзогенного, так і ендogenous походження. Значна варіабельність хімічного складу печінки залежить від характеру харчування, стану обміну речовин та особливостей нейрогуморальної регуляції біохімічних процесів. Оцінка функціонального стану печінки, яка необхідна для діагностики захворювань, правильного вибору та моніторингу медикаментозного лікування, перш за все ґрунтується на результатах лабораторних досліджень.

### **3. МЕТА ЗАНЯТТЯ:**

Вивчити теоретичний матеріал з біохімії функцій печінки в організмі та її роль в пігментному обміні, обміні білків, вуглеводів та ліпідів в нормі та при патології. Вміти виконати та інтерпретувати результати лабораторних досліджень функцій печінки.

### **4. ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ**

#### **Головні функції печінки:**

1. Травна – забезпечення емульгування жирів, активація ферментів їх гідролізу
2. Розподільна – розподіл нутрієнтів, які всмоктались
3. Бар'єрна – виведення з жовчю продуктів метаболізму
4. Антиоксидантна, детоксикаційна – знешкодження вільних радикалів, токсинів, азотистих продуктів розщеплення білків, алкоголю
5. Метаболічна – провідна роль в метаболізмі: вуглеводів, білків, жирів, холестерину.

*Порушення вуглеводного обміну* при ураженні печінки полягає в зміні таких процесів:

- 1) розщеплення і синтезу глікогену

- 2) окиснення глюкози
- 3) гліконеогенезу
- 4) перетворення галактози і фруктози в глюкозу
- 5) утворення глюкуронової кислоти.

Ці порушення можуть мати набутий і спадковий характер.

Основним механізмом виникнення цих порушень є зниження активності ферментів, що каталізують різні ланки вуглеводного обміну, внаслідок зменшення синтезу їх при білковому голодуванні, дефіциті енергії у зв'язку з гіпоксією, ушкодженні мітохондрій гепатоцитів, спадкових ферментопатіях, розладі нейрогуморальної регуляції вуглеводного обміну.

Порушення вуглеводного обміну проявляється розвитком *гепатогенної гіпоглікемії*, спадковими захворюваннями – *глікогенозами, галактоземією, фруктоземією чи фруктозурією*. Гіпоглікемія зумовлена зменшенням вмісту глікогену в печінці, зниженням глікогенолізу (наприклад, при глікогенозах Гірке і Герса) та гліконеогенезу (при аддісоновій хворобі, коли падає секреція глікокортикоїдів). Зниження вмісту глікогену в печінці спричинює ослаблення її знешкоджувальної функції внаслідок порушення перетворення глікогену в глюкуронову кислоту.

Характерними ознаками *порушення ліпідного обміну* при захворюваннях печінки є:

- 1) дефекти розщеплення і всмоктування жирів їжі в кишках (у разі патології жовчотворення і жовчовиділення у зв'язку з дефіцитом жовчних кислот)
- 2) порушення синтезу й окиснення тригліцеридів, фосфоліпідів, ліпопротеїдів, холестерину
- 3) збільшене утворення кетонових тіл.

Розлад жирового обміну в печінці спричинює розвиток *жирового гепатозу* (жирова дистрофія, жирова інфільтрація печінки), під час якого в гепатоцитах накопичується жир і відбувається дифузне або осередкове ожиріння печінки. Причинами виникнення жирового гепатозу є аліментарні фактори (голодування, особливо білкове, нестача в їжі ліпотропних речовин – холіну, метіоніну, надлишок вуглеводів і жирів); токсичні речовини (алкоголь, гепатотропні отрути – інсектициди, тетрациклін у великих дозах); ендокринні й метаболічні порушення (цукровий діабет, ожиріння); гіпоксія (при недостатності серця, дихання).

Патологічні процеси в печінці (гепатит, цироз) нерідко супроводжуються зменшенням утворення естерифікованого холестерину або зниженням загальної кількості його в крові, порушенням синтезу й окиснення холестерину, перетворення його в жовчні кислоти і виведення з жовчю.

*Порушення білкового обміну* при патології печінки проявляється розладом таких процесів:

- 1) синтезу білків (у тому числі білків плазми крові)
- 2) розщеплення білків (до амінокислот, пуринових і піримідинових основ)
- 3) дезамінування, трансамінування та декарбоксилування амінокислот

4) утворення сечовини, сечової кислоти, аміаку, глутаміну (транспортної форми аміаку в крові), креатину – кінцевих продуктів білкового обміну.

Розрізняють такі механізми порушення білкового обміну в печінці:

- ушкодження внаслідок патологічного процесу (гепатит, гепатоз, цироз, пухлина, ішемія) печінкових клітин як структурного субстрату анаболізму і катаболізму білків;
- порушення генетичної регуляції синтезу білків внаслідок ушкодження структурних генів, рибосом цитоплазми і гранулярної ендоплазматичної сітки гепатоцитів, дефіциту РНК, що спричинює зміну кількості синтезованих білків, утворення аномальних за своєю структурою білків (наприклад, при амілоїдозі печінки, спадковій афібриногенемії);
- дефіцит амінокислот (при білковому голодуванні, порушенні перетравлювання і всмоктування білків у кишках);
- дефіцит енергії (в разі гіповітамінозу, особливо дефіциту піридоксину, рибофлавіну; при гіпоксії);
- порушення нейрогуморальної регуляції білкового обміну (наприклад, при дефіциті інсуліну, зміні секреції соматотропіну аденогіпофізом).

Наслідком порушення білкового обміну в печінці є:

- 1) гіпопротеїнемія
- 2) гіпер- $\gamma$ -глобулінемія
- 3) диспротеїнемія
- 4) геморагічний синдром
- 5) підвищення рівня вільних амінокислот у крові (аміноацидемія) та сечі (аміноацидурія)
- 6) збільшення в крові залишкового азоту
- 7) підвищення вмісту в крові деяких ферментів (амінотрансфераз,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази та ін.).

**Порушення обміну вітамінів.** Різні патологічні процеси в печінці можуть супроводжуватись розвитком гіповітамінозів, що може бути зумовлено:

- 1) зменшенням всмоктування жиророзчинних вітамінів (ретинолу, ергокальциферолу, токоферолів, філохінонів) внаслідок порушення жовчовидільної функції печінки (відсутність або недостатнє надходження жовчних кислот у кишки)
- 2) порушенням синтезу вітамінів і утворення їхніх біологічно активних форм (ретинолу з каротину, піридоксальфосфату – активної форми вітаміну В<sub>6</sub> та ін.)
- 3) порушенням депонування вітамінів (ціанокобаламіну, фолієвої кислоти, нікотинової кислоти тощо) та виведення їх з організму.

**Порушення обміну гормонів і біологічно активних речовин.** При патології печінки в організмі можуть виникати зміни, зумовлені наступними чинниками:

- 1) порушенням синтезу гормонів в печінці (в гепатоцитах з фенілаланіну утворюється тирозин – попередник тироксину, трийодтироніну, катехоламінів)

і транспортних білків гормонів (транскортину, що зв'язує 90 % глікокортикоїдів)

2) порушенням інактивації гормонів (кон'югації стероїдних гормонів з глюкуроною і сірчаною кислотами, ферментативного окиснення катехоламінів під впливом амінооксидаз, розщеплення інсуліну інсуліназою)

3) зниженням інактивації біологічно активних речовин (окисного дезамінування серотоніну і гістаміну).

Порушення інактивації таких гормонів, як тироксин, інсулін, кортикостероїди, андрогени, естрогени, призводить до зміни вмісту їх у крові і розвитку ендокринної патології. Зниження дезамінування біологічно активних речовин при патології печінки може посилити клінічні прояви алергії.

**Порушення обміну мікроелементів** при захворюваннях печінки пов'язано із зміною:

1) депонування в печінці заліза (в формі феритину і гемосидерину), міді, цинку, кобальту, молібдену, марганцю тощо

2) синтезу транспортних білків мікроелементів (трансферину, церулоплазміну)

3) екскреції їх із жовчю.

**Зниження антитоксичної функції печінки** пов'язане з порушенням її метаболічної функції – синтезу сечовини, в процесі якого відбувається знешкодження аміаку, реакцій окиснення (знешкодження ароматичних вуглеводнів), відновлення (нейтралізація нітробензолу перетворенням його в параамінофенол), ацетилювання (знешкодження сульфамілідних препаратів), гідролізу (розщеплення алкалоїдів, серцевих глікозидів), кон'югації (утворення парних сполук з глюкуроною кислотою, гліцином, цистеїном, таурином і зв'язування таким чином непрямого білірубіну, скатолу, фенолу, індолу тощо).

Виключення антитоксичної функції печінки спричинює розвиток печінкової енцефалопатії, яка характеризується порушеннями психіки, свідомості, руховими розладами (тремтіння, атаксія, ригідність м'язів) і за важкого перебігу може перейти в печінкову кому.

**Порушення жовчоутворювальної функції** печінки виявляється у збільшенні чи зменшенні секретії жовчі, як правило, з одночасною зміною її складу.

**Етіологія.** Порушення жовчоутворення можуть спричинити:

1) зміна нейрогуморальної регуляції

2) аліментарні фактори (жири, ячний жовток, білкове голодування) деякі лікарські рослини і препарати (настій кукурудзяних приймочок, сорбіт тощо)

3) екзогенні та ендогенні фактори, що порушують енергетичний обмін в організмі (гіпоксія, перегрівання, гіпотермія, отруєння ціанідами)

4) ураження печінки і жовчних шляхів.

**Патогенез.** До механізмів, що зумовлюють якісні й кількісні порушення жовчоутворення, належать:

1) зміна секреторної активності гепатоцитів

2) порушення реабсорбції компонентів жовчі у жовчних шляхах і кишках (печінково-кишковий кругообіг)

3) зміни транс- та інтерцелюлярної фільтрації деяких речовин з крові в капіляри печінки.

### ***Порушення жовчовиділення***

***Етіологія.*** Причинами порушення надходження жовчі в дванадцятипалу кишку можуть бути:

1) механічна перешкода відтоку жовчі - здавлення жовчних шляхів іззовні (пухлиною головки підшлункової залози, запаленою тканиною, рубцем) або закупорка її (каменем, гельмінтами, густою жовчю)

2) порушення іннервації жовчних шляхів – гіпер- або гіпокінетична дискінезія (наприклад, зменшення жовчовиділення при спазмі сфінктера шийки жовчного міхура)

3) зміна гуморальної регуляції жовчовиділення.

Патолофізіологічні синдроми, зумовлені порушенням жовчоутворення і жовчовиділення супроводжуються жовтяницею.

***Жовтяниця*** (icterus) – синдром, що виникає при збільшенні в крові білірубіну і характеризується жовтим забарвленням шкіри, слизової оболонки, склери внаслідок відкладення в них жовчних пігментів.

***Класифікація.*** Залежно від первинної локалізації патологічного процесу і механізму виникнення виділяють такі види жовтяниці:

1) ***надпечінкову***, спричинену підвищеною продукцією білірубіну, здебільшого у зв'язку з посиленням розпаду еритроцитів (***гемолітична жовтяниця***), та рідше – з порушенням плазмового транспорту білірубіну

2) ***печінкову (паренхіматозну)***, зумовлену порушенням захоплення, кон'югації та екскреції білірубіну гепатоцитами внаслідок ушкодження їх під час різних патологічних процесів, а також спадкових дефектів структури гепатоцитів і ферментів, що беруть участь у метаболізмі і транспорті білірубіну в клітинах печінки

3) ***підпечінкову (механічну, обтураційну)***, що виникає при затрудненні відтоку жовчі поза печінковими жовчними шляхами.

### ***Надпечінкова жовтяниця***

***Етіологія.*** Причини виникнення гемолітичної жовтяниці ті самі, що викликають гемоліз еритроцитів і розвиток гемолітичної анемії.

***Патогенез.*** Внаслідок посиленого гемолізу еритроцитів у зірчастих ретикулоедотеліоцитах, макрофагах селезінки, кісткового мозку утворюється така велика кількість непрямого білірубіну, що гепатоцити печінки не здатні повністю вилучити його з крові і зв'язати з уридиндифосфоглюкуроною кислотою (відносна недостатність печінки). У крові збільшується вміст непрямого білірубіну (непряма гіпербілірубінемія), який не виводиться з сечею, оскільки зв'язаний з альбуміном плазми. При гемолітичній жовтяниці в печінці, жовчних шляхах та кишках синтезується надлишкова кількість глюкуронідів білірубіну.

### ***Печінкова жовтяниця***

***Етіологія.*** Причиною виникнення печінкової жовтяниці є, передусім, вплив факторів, що зумовлюють ушкодження гепатоцитів (інфекція, токсичні, в тому числі лікарські речовини, внутрішньо печінковий холестаза).

*Патогенез.* Значно частіше зменшене виділення білірубіну поєднується з порушенням його захвату, внутрішньоклітинного транспорту і коньюгації. Такий механізм виникнення жовтяниці в разі ушкодження клітин печінки (гепатоцелюлярна жовтяниця) і внутрішньопечінкового холестазу (холестатична жовтяниця). При гепатоцелюлярній і холестатичній печінковій жовтяниці різко знижується секреція прямого білірубіну в жовч, і він надходить з патологічно змінених гепатоцитів у кров, виникає пряма гіпербілірубінемія. Водночас у крові підвищується рівень непрямого білірубіну - непряма гіпербілірубінемія, що пов'язано зі зниженням його захвату, внутрішньоклітинного транспорту й утворення глюкуронідів білірубіну. Потрапляння в кров жовчних кислот зумовлює розвиток холемічного синдрому. Зменшення або припинення надходження жовчі у кишки (гіпохолія, ахолія) призводить до зниження утворення метаболітів білірубіну та виділення їх з калом і сечею (сліди стеркобіліну), а також появи ахолічного синдрому.

### ***Підпечінкова жовтяниця***

*Етіологія* пов'язана з порушенням жовчовиділення.

*Патогенез.* Механізм перешкоджання відтоку жовчі спричиняє застій (позапечінковий холестааз) і підвищення тиску жовчі понад 2,7 кПа (270 мм вод.ст.), розширення і розриву жовчних капілярів та надходження жовчі прямо в кров або через лімфатичні шляхи. Поява жовчі в крові зумовлює пряму гіпербілірубінемію, гіперхолестеринемію, розвиток холемічного синдрому, білірубін-емію (звідси темно-жовте забарвлення сечі – «колір пива») і наявність жовчних кислот і сечі.

Холемічний синдром, що спостерігається при механічній і печінковій (гепатоцелюлярній та холестатичній) жовтяниці, виникає внаслідок проникнення жовчних кислот у кров. Він характеризується брадикардією, зниженням артеріального тиску, що пояснюється дією жовчних кислот на рецептори і центр блукаючого нерва, пазушний вузол серця і кровоносні судини. Токсична дія жовчних кислот на центральну нервову систему виявляється загальною астено-нією, дратівливістю, яка змінюється депресією, сонливістю вдень і безсонням уночі, головним болем, підвищеною втомлюваністю. Подразнення чутливих нервових закінчень шкіри жовчними кислотами зумовлює свербіння шкіри. Збільшення вмісту жовчних кислот у крові може призвести до гемолізу, лейкоцитолізу, зиження зсідання крові, підвищення проникності мембран і розвитку запального процесу на місці контакту їх з тканинами (некроз печінки, перитоніт, гострий панкреатит).

## **5. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ.**

### **5.1. ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Біохімічні функції печінки в організмі.
2. Роль печінки в обміні вуглеводів.
3. Роль печінки в обміні ліпідів.
4. Роль печінки в обміні білків.
5. Роль печінки в пігментному обміні.

6. Жовчоутворювальна функція печінки. Хімічний склад жовчі.
7. Роль коньюгуючих систем печінки в знешкодженні токсичних речовин.
8. Порушення функцій печінки при патологіях. Синдроми ураження печінки. Печінкові проби.

## 5.2. ПРАКТИЧНІ РОБОТИ, ЯКІ ВИКОНУЮТЬСЯ НА ЗАНЯТТІ

Протокол № 9

Дата:

### Визначення основних діагностичних маркерів ураження печінки на біохімічних аналізаторах «Prestige 24i» та «Accent-200».

#### 1. Визначення активності аланінамінотрансферази уніфікованим динітрофенілгідразиновим методом Райтмана-Френкеля

**Принцип методу:** Внаслідок амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аланіном, яке відбувається під дією аланін амінотрансферази, утворюється L-глутамінова та піровиноградна кислоти. Визначення базується на вимірюванні оптичної щільності 2,4-динітрофенілгідразонів 2-оксоглутарової та піровиноградної кислот в лужному середовищі. Оскільки гідразон піровиноградної кислоти має більш високий коефіцієнт молярної екстинції, то виявляється прямопропорційна залежність оптичної щільності реакційного розчину від активності ферменту.

**Лінійність методу:** 0,1 – 2,5 мкмоль/год\*мл (0,028 – 0,7 мккат/л)

**Нормальні значення:** 0,1 – 0,68 мкмоль/год\*мл (0,06 – 0,14 мккат/л)

Активність ферменту стабільна протягом 5 годин при температурі +2 - +8<sup>0</sup> С, за умови, що сироватка чи плазма відібрані не пізніше 30 хв. після забору крові.

#### 2. Визначення вмісту загального та прямого білірубіну у сироватці крові за методом Ендрашика

**Принцип методу:** В присутності кофеїнового реактиву діазотована сульфанілова кислота утворює з прямим та зв'язаним (непрямим) білірубін азобілірубін рожево-фіолетового кольору. Інтенсивність забарвлення дослідного розчину прямопропорційна концентрації загального білірубіну у пробі. У відсутності кофеїнового реактиву до реакції вступає лише прямий білірубін. По різниці між загальним та прямим білірубін визначають концентрацію непрямого білірубіну.

**Лінійність методу:** 3,4 – 240 мкмоль/л

**Нормальні значення:** загальний білірубін – 8,6 – 25,5 мкмоль/л  
прямий білірубін – 0,9 – 4,3 мкмоль/л

Концентрація білірубіну стабільна протягом 24 годин при температурі +2 - +8<sup>0</sup> С у темному місці, за умови, що сироватка чи плазма відібрані не пізніше 30 хвилин після забору крові.

#### 3. Тимолова проба.

**Принцип методу:**



$\beta$ -глобуліни та ліпопротеїни осаджуються із сироватки крові при рН=7,55 буферним розчином з великим вмістом тимолу. Вимірюють інтенсивність помутніння, яка залежить від вмісту білкових фракцій і їх кількісного співвідношення.

#### **Хід роботи:**

До 3 мл тимолового реагенту додають 0,05 мл негемолізованої сироватки, вміст пробірки перемішують, залишають на 30 хвилин при кімнатній температурі (25°C), а потім фотометрують при довжині хвилі 660 нм (червоний світлофільтр) у кюветах 10 мм проти контрольної проби (3 мл тимолового реагенту).

Розрахунок проводять за калібрувальною кривою. В нормі показник тимолової проби у здорових людей становить 0-4 одиниць S-N.

#### **Результат:**

#### **Висновки:**

#### **Клініко-діагностичне значення:**

Підвищення показників тимолової проби є важливим доказом наявності запального ураження печінки. Проба позитивна в 90-100% випадків токсичного, інфекційного (вірусного) гепатиту (хвороби Боткіна), причому ще в преджовтяничній стадії захворювання, а також у хворих на малярію, вірусні інфекції та колагенові захворювання. При механічній жовтяниці ця проба негативна приблизно в 75% випадків. На цьому ґрунтується застосування тесту для диференційної діагностики жовтяниць.

#### **5.3 САМОСТІЙНА РОБОТА НА ЗАНЯТТІ**

(виконується за індивідуальними завданнями для кожного студента).

#### **6. МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ**

**1. В нормі у здорової людини в печінці відбувається перетворення непрямого білірубину в прямий. Вкажіть механізм цього процесу:**

- A. Окислення за рахунок ФАД
- B. Гідроксилювання
- C. Метилування
- D. Взаємодія з УДФ-ГК
- E. Сполучення з гліцином

**2. Визначте, з якою метою в клінічній практиці застосовується проба Квіка:**

- A. Для з'ясування процесу жовчоутворення
- B. Для з'ясування процесу утворення ліпопротеїнів плазми крові
- C. Для з'ясування детоксикаційної функції печінки

- D. Для з'ясування білоксинтезуючої функції печінки
- E. Для з'ясування вільно-радикальних процесів

**3. В знешкодженні чужорідних сполук у клітинах печінки бере участь ряд ферментів. Вкажіть один з них:**

- A. Піруватдегідрогеназа
- B. Кисла фосфатаза
- C. Лужна фосфатаза
- D. УДФ-глюкуронілтрансфераза
- E. Аспартатамінотрансфераза

**4. В печінці хворого порушено детоксикацію природних метаболітів та ксенобіотиків. Назвіть цитохром, активність котрого може бути знижена.**

- A. Цитохром c1
- B. Цитохромоксидаза
- C. Гемоглобін
- D. Цитохром b
- E. Цитохром P450

**5. У доношеного новонародженого спостерігається жовте забарвлення шкіри та слизових оболонок. Вірогідно, причиною такого стану може бути тимчасовий дефіцит ферменту:**

- A. УДФ-глюкуронілтрансферази
- B. Уридинтрансферази
- C. Гемсинтетази
- D. Гемоксигенази
- E. Білівердинредуктази

**6. У пацієнта, що звернувся до лікаря, спостерігається жовте забарвлення шкіри, сеча темна, кал темно-жовтого кольору. Підвищення концентрації якої сполуки буде спостерігатися в сироватці крові?**

- A. Кон'югованого білірубину
- B. Вільного білірубину
- C. Мезобілірубину
- D. Вердоглобіну
- E. Білівердину

**7. У жінки, 46 років, що страждає від жовчнокам'яної хвороби, розвинулась жовтяниця. При цьому сеча стала темно-жовтою, а послід знебарвленим. Концентрація якої речовини в сироватці крові підвищена найбільше?**

- A. Вільного білірубину
- B. Кон'югованого білірубину
- C. Білівердину
- D. Мезобілірубину
- E. Уробіліногену

**8. У хворого спостерігається підвищення в плазмі крові вмісту кон'югованого (прямого) білірубину на тлі одночасного підвищення рівня**

**неконьюгованого (непрямого) білірубіну та різкого зниження в посліді та сечі вмісту стеркобіліногену. Про який різновид жовтяниці йдеться?**

- A. Гемолітична
- B. Паренхіматозна (печіночна)
- C. Обтураційна
- D. Жовтяниця новонароджених
- E. Хвороба Жильбера

**9. У пацієнта цироз печінки. Визначення якої речовини, що екскретується з сечею, може характеризувати стан антитоксичної функції печінки?**

- A. Гіпурової кислоти
- B. Солей амонію
- C. Креатиніну
- D. Сечової кислоти
- E. Амінокислот

**10. У хворого після переливання крові спостерігається пожовтіння шкіри та слизових оболонок, в крові – підвищений вміст загального та непрямого білірубіну, в сечі – уробіліну, в посліді – стеркобіліну. Про який різновид жовтяниці йдеться?**

- A. Жовтяниця новонароджених
- B. Спадкова
- C. Обтураційна
- D. Паренхіматозна
- E. Гемолітична

## **7. ТЕСТИ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЛІЦЕНЗІЙНОГО ІСПИТУ «КРОК-Б»**

**1. У хворого, який проходить курс лікувального голодуванням, нормальний рівень глюкози підтримується за рахунок глюконеогенезу. З якої амінокислоти в печінці людини найбільш активно синтезується глюкоза?**

- A. Лізин
- B. Аланін
- C. Глутамінова кислота
- D. Лейцин
- E. Валін

**2. У працівника хімчистки виявлено жирову дистрофію печінки. Недостатність якої речовини може призвести до цієї патології?**

- A. Холевої кислоти
- B. Фосфатидилхоліну
- C. Тристеарину
- D. Фосфатидної кислоти
- E. Сечовини

**3. В крові хворого концентрація альбуміну складає 28 г/л, підвищена концентрація ЛДГ<sub>5</sub>. Про захворювання якого органу це свідчить?**

- A. Легеня

- B. Селезінка
- C. Серце
- D. Нирка
- E. Печінка

**4. В клініку поступила дитина 4-х років з ознаками тривалого білкового голодування: затримка росту, анемія, набряки, розумова відсталість. Причиною розвитку набряків у цієї дитини є зниження синтезу:**

- A. Ліпопротеїнів
- B. Альбуміну
- C. Глобулінів
- D. Гемоглобіну
- E. Глікопротеїнів

**5. В крові пацієнта спостерігається зростання активності АлАТ, АсАТ, ЛДГ5, фруктозо-1-фосфатальдолази, орнітинкарбомойлтрансферази. Про розвиток якого печінкового синдрому свідчать ці зміни:**

- A. Цитолітичного
- B. Холестатичного
- C. Мезенхімального
- D. Синтетичної недостатності
- E. Пухлинного росту

**6. У хворого з жовтяницею встановлене підвищення в плазмі крові вмісту загального білірубіну за рахунок непрямого (вільного), в калі та сечі – високий вміст стеркобіліну, рівень прямого (зв'язаного) білірубіну в плазмі крові в межах норми. Який вид жовтяниці можна передбачити?**

- A. Фізіологічна
- B. Гемолітична
- C. Паренхіматозна
- D. Обтураційна
- E. Хвороба Жильбера

**7. Жінка середніх років госпіталізована з жовтяницею, сонливістю і клінічними ознаками хронічного захворювання печінки. Єдиним значно вираженим біохімічним відхиленням від норми є висока активність гамма-глутамілтранспептидази (245 од/л). Який синдром в цьому випадку характеризує цей показник?**

- A. Холестатичний
- B. Мезенхімальний
- C. Синтетичної недостатності печінки
- D. Цитолітичний
- E. Пухлинного росту

**8. Хворий у віці 56 років з діагнозом злоякісна гепатома скаржиться на слабкість, нудоту, за останні 2 місяці втратив 12 кг. Спостерігається жовтушність шкіри і слизових оболонок. Основним маркером в діагностиці злоякісних захворювань печінки є:**

- A.  $\alpha$ -фетопротейн
- B.  $\beta$ 2-макроглобулін
- C. CA-125
- D. CA 19-9
- E. CA 72-4

**9. Ензимодіагностика є важливою складовою в постановці діагнозу. Активність якого ферменту обов'язково визначають для ранньої діагностики гострого гепатиту?**

- A. Креатинкінази (КК).
- B. Лужної фосфатази (ЛФ)
- C. Лактатдегідрогенази (ЛДГ)
- D. Аланінамінотрансфери (АлАТ)
- E. Аспартатамінотрансфери (АсАТ)

**10. Для діагностики холестазу широко використовується визначення активності ферментів. Активність якого ферменту зростає в десятки разів при стазі жовчі в позапечінкових жовчних протоках?**

- A. Аспартатамінотрансфери (АсАТ)
- B. Аланінамінотрансфери (АлАТ)
- C. Лужної фосфатази (ЛФ)
- D. Кислої фосфатази (КФ)
- E. Лактатдегідрогенази-5 (ЛДГ-5)

**11. У 20-річного студента з'явилися симптоми грипу, які супроводжувалися втратою апетиту і болем в правому підребер'ї. При пальпації печінка збільшена і болюча. Біохімічні дані при госпіталізації: загальний білірубін 38 мкмоль/л, АлАТ – 450 од/л, лужна фосфатаза – 70 од/л. Попередній діагноз – гепатит. Який синдром є найбільш вираженим у цьому періоді захворювання?**

- A Цитолітичний
- B Холестатичний
- C Мезенхімально-запальний
- D Пухлинного росту
- E Синтетичної недостатності

**12. В крові пацієнта виявлено підвищення активності лужної фосфатази, гама-глутамілтранспептидази, 5-нуклеотидази, лейцинаминопептидази. Ці зміни свідчать про:**

- A. Холестаз
- B. Порушення цілісності гепатоцитів
- C. Злоякісну пухлину
- D. Вірусну інфекцію
- E. Запальний процес

**13. Жовтяниці супроводжують різні патологічні стани. Який тип жовтяниці характеризується істотним зростанням прямого білірубіну (кон'юго-ваного білірубіну) та появою жовчних пігментів в сечі?**

- A. Механічна жовтяниця (обтураційна)

- В. Жовтяниця новонароджених
- С. Паренхіматозна жовтяниця
- Д. Гемолітична жовтяниця
- Е. Наслідки травми печінки

**14. Для діагностики стану печінки застосовуються функціональні проби. Яка з перелічених проб застосовується для аналізу знешкоджувальної функції?**

- А. Бромсульфалеїнова проба
- В. Кофеїнова проба
- С. Визначення активності трансаміназ
- Д. Визначення активності лужної фосфатази
- Е. Кефалін-холестеринова реакція флокуляції

**15. Цитолітичний синдром виникає внаслідок порушення структурної цілісності клітин печінки, передусім гепатоцитів. Висока активність якого ферменту в сироватці крові свідчить про некротичні процеси, деструкцію субклітинних структур гепатоцитів?**

- А. Лактаза
- В. Амілаза
- С. Гексокіназа
- Д. Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
- Е. Глутаматдегідрогеназа

**16. Хворому поставлено діагноз – цироз печінки. Які зміни у протеїновому спектрі сироватки крові є найхарактернішими за цієї хвороби?**

- А. Гіпоальбумінемія, гіперглобулінемія (бета-фракція)
- В. Анальбумінемія, гіперглобулінемія (альфа-фракція)
- С. Гіперальбумінемія, гіпоглобулінемія (бета-фракція)
- Д. Гіпоальбумінемія, гіпоглобулінемія (бета-фракція)
- Е. Гіперальбумінемія, гіперглобулінемія (гама-фракція)

**8. ЛІТЕРАТУРА** (див. стор. 100)

## **ЗАНЯТТЯ № 10**

**1. ТЕМА: Контроль якості лабораторних досліджень. Принципи побудови контрольних карт та калібрувальних графіків.**

**2. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ:**

Контроль якості лабораторних досліджень є однією з найважливіших ланок роботи лабораторії, головна мета якої – забезпечення якості проведення аналізів та їх істинності.

**3. МЕТА ЗАНЯТТЯ:**

Визначити об'єкти та методи дослідження, принципи методик одержання біологічного матеріалу для біохімічних досліджень, його консервація та зберігання. Сформувані уявлення про етапи клініко-біохімічного дослідження, поняття точності, специфічності та чутливості біохімічних методів, про значення контролю якості лабораторних досліджень; розробити алгоритм трактування біохімічного аналізу та урахування факторів, що впливають на його результати.

#### 4. ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ З ТЕМИ

Головне завдання будь-якої лабораторії – це надання лікарям-фахівцям якісних результатів досліджень пацієнтів. Результати лабораторних досліджень, референсні значення для кожного аналізу і одиниці виміру та необхідна додаткова лабораторна інформація допомагає лікареві в постановці діагнозу, призначенні лікування та моніторингу перебігу захворювання і лікування. На підставі цих даних лікар може приймати рішення, від яких безпосередньо залежать здоров'я і життя пацієнта.

Забезпечення якості досліджень починається з моменту призначення лікарем пацієнту певних досліджень і правильної підготовки пацієнта до здачі аналізів і закінчується своєчасним отриманням пацієнтом результатів досліджень та їх інтерпретацією фахівцями лабораторії або лікуючим лікарем.

Під забезпеченням якості розуміють сукупність запланованих систематичних заходів, необхідних для гарантії, що діагностична інформація, яка міститься в результаті дослідження, задовольняє певним вимогам якості. Тільки при хорошій організації та якісному проведенні всіх стадій лабораторного дослідження – преаналітичної, аналітичної та постаналітичної – можна розраховувати, що кожен виданий лабораторією результат може бути використаний лікарем для прийняття діагностичних рішень або рішень, що змінюють схему лікування.

Важливим елементом роботи будь-якої лабораторії є отримання точних і порівнянних результатів аналізів, для чого необхідно здійснювати **контроль якості** проведених **досліджень**. Контроль якості може бути **внутрішньолабораторним** та **зовнішнім**.

**Внутрішньолабораторний контроль якості** – це система контрольних заходів, які проводяться в окремій лабораторії персоналом цієї лабораторії і спрямовані на забезпечення відповідного якісного рівня роботи лабораторії. Він проводиться із застосуванням контрольних матеріалів або на основі статистичного аналізу результатів досліджень проб пацієнтів, відповідно до правил, затверджених МОЗ України.

Основна мета внутрішнього контролю якості – це перевірка достовірності отриманих результатів, яка в загальних рамках забезпечення якості повинна охоплювати всі три етапи лабораторних досліджень (преаналітичний, аналітичний та постаналітичний).

**Зовнішній контроль якості** – це система контрольних заходів, які проводяться в рамках єдиної системи зовнішньої оцінки якості лабораторних досліджень групами експертів і спрямовані на забезпечення правильної організації технологічних процесів проведення лабораторних досліджень. Вона

складається з розділів, у рамках кожного з яких виконується оцінка якості певного виду лабораторних досліджень.

**Міжлабораторний контроль якості** лабораторних досліджень – це контроль порівнянності результатів, отриманих в кількох лабораторіях на одному і тому ж контрольному матеріалі одними і тими ж методами або методами, що дають результати, які статистично достовірно збігаються. Здійснення міжлабораторного контролю якості дає можливість:

- порівняти якість роботи всіх лабораторій, які задіяні в контролі
- виявити систематичні, випадкові і грубі похибки в результатах контрольних визначень
- оцінити якість методів дослідження, апаратури, реактивів, які використовуються і т.д.

Крім того, кожна лабораторія може порівняти якість своєї роботи з результатами інших лабораторій, які брали участь у контролі. У міжлабораторному контролі якості найбільш гарні результати мають ті лабораторії, в яких налагоджений ефективний внутрішньолабораторний контроль.

Інструментом для відрізняння випадкової помилки (не обумовленої будь-якою особливою причиною) від систематичної помилки (тобто «обумовленої» – причина якої може бути виявлена) є **контрольні карти**. Контрольні карти фактично є графічним представленням ефективності контролю якості. Крім того, контрольні карти дозволяють виявити систематичні зміщення (тенденції) і циклічні зміни, які відбуваються в результаті обумовлених причин і можуть бути скориговані.

## **5. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ.**

### **5.1. ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Контроль якості лабораторних досліджень на відтворення та правильність отриманих результатів
2. Поняття точності, специфічності та чутливості біохімічних методів
3. Принципи побудови калібрувальних графіків
4. Міжнародна система СІ для вираження результатів біохімічних досліджень
5. Правила одержання сироватки та плазми без слідів гемолізу. Види антикоагулянтів, що використовуються у лабораторній практиці

#### ***Теми рефератів:***

1. Вакуумні системи для забору крові, їх види та переваги
2. Види контрольних матеріалів

### **5.2. ПРАКТИЧНІ РОБОТИ, ЯКІ ВИКОНУЮТЬСЯ НА ЗАНЯТТІ**

#### **Протокол № 10**

**Дата:**

#### **1. Побудування калібрувального графіку**

Приклад калібрувальної кривої для визначення загального білку

| № проби | E <sub>опт</sub> | Концентрація, г/л | Коефіцієнт факторизації |
|---------|------------------|-------------------|-------------------------|
|---------|------------------|-------------------|-------------------------|





## **5. МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ**

### **1. Які причини внутрішньо-лабораторних помилок?**

- A. Неправильний вибір методу, недотримання правил лабораторної техніки
- B. Низька кваліфікація персоналу, недбалість у роботі
- C. Недотримання правил побудови калібрувального графіка
- D. Низька якість мірного посуду, реактивів
- E. Всі відповіді правильні

### **2. У які години доби найбільш стабільні та достовірні біохімічні показники в крові?**

- A. 8-9 годин ранку
- B. У нічний час
- C. У вечірній час
- D. Опівдні
- E. Достовірність біохімічних показників не змінюється протягом дня

### **3. Що включає контроль якості лабораторних досліджень?**

- A. Збіжність вимірів
- B. Відтворюваність вимірів
- C. Правильність вимірів
- D. Точність вимірів
- E. Всі відповіді правильні

### **4. Назвіть сутність процесу контролю якості лабораторних досліджень**

- A. Зіставлення результатів аналізів проб біологічних рідин людини з результатами досліджень контрольних проб
- B. Зіставлення результатів аналізів проб біологічних рідин людини з результатами досліджень стандартних проб
- C. Дослідження серії еталонних проб
- D. Дослідження серії дослідних проб
- E. Всі відповіді правильні

### **5. Назвіть контрольні матеріали для проведення контролю якості лабораторних досліджень**

- A. Ліофілізована сироватка людини чи коней з дослідженим і недослідженим вмістом компонентів
- B. Злита сироватка людини
- C. Водні розчини стандартів
- D. Ліофілізовані розчини стандартів
- E. Всі відповіді правильні

**6. Протягом скількох робочих днів досліджують пробу контрольного матеріалу в період попередньої підготовки внутрішньолабораторного контролю якості?**

- A. 10 днів
- B. 15 днів
- C. 20 днів
- D. 30 днів
- E. 40 днів

**7. Які показники розраховують із щоденних досліджень контрольного матеріалу?**

- A. Абсолютне значення
- B. Середнє арифметичне значення
- C. Середнє квадратичне відхилення
- D. Коефіцієнт варіації
- E. Всі відповіді правильні

**8. Які помилки виявляються при здійсненні контролю правильності лабораторних досліджень?**

- A. Випадкові помилки
- B. Помилки при заборі крові
- C. Методичні помилки
- D. Систематичні помилки

E. Всі відповіді правильні

**9. Який із перелічених контрольних матеріалів використовується для здійснення контролю правильності лабораторних досліджень?**

- A. Зливна сироватка
- B. Контрольна ліофілізована кінська сироватка з недослідженим вмістом компонентів (Ліонорм U)
- C. Контрольна ліофілізована сироватка людини з дослідженим вмістом компонентів (Ліонорм P)
- D. Консервована кров
- E. Всі відповіді правильні

**10. Як співвідноситься коефіцієнт варіації з припустимою межею помилок?**

- A. Коефіцієнт варіації не повинен перевищувати припустиму межу помилок
- B. Коефіцієнт варіації повинен бути більшим за припустиму межу помилок
- C. Коефіцієнт варіації повинен дорівнювати припустимій межі помилок
- D. Коефіцієнт варіації не порівнюється з припустимою межею помилок
- E. Немає правильної відповіді

**6. ЛІТЕРАТУРА** (див. стор. 100)

## ЗАНЯТТЯ №11

**1. ТЕМА:** Підсумкове заняття зі змістового модулю 4.

**2. МЕТА:** Визначити рівень засвоєння студентами функціональної біохімії органів та тканин, а також основних положень організації роботи в лабораторії клінічної біохімії, методів та об'єктів дослідження, правил отримання та обробки біологічного матеріалу Закріпити та узагальнити їх знання.

**3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ:**

### Теоретичні питання до заняття

1. Загальне поняття про кислотно-лужний стан
2. Буферні системи крові
3. Регуляція кислотно-лужної рівноваги
4. Порушення кислотно-лужного стану – алкалози та ацидоз
5. Метаболічний ацидоз
6. Респіраторний ацидоз
7. Метаболічний алкалоз
8. Респіраторний алкалоз
9. Лабораторні методи та особливості дослідження кислотно-лужного стану
10. Біохімічні функції печінки в організмі.
11. Роль печінки в обміні вуглеводів.
12. Роль печінки в обміні ліпідів.
13. Роль печінки в обміні білків.
14. Роль печінки в пігментному обміні.
15. Жовчоутворювальна функція печінки. Хімічний склад жовчі.
16. Роль кон'югуючих систем печінки в знешкодженні токсичних речовин.
17. Порушення функцій печінки при патологіях. Печінкові проби. Проба Квіка.
18. Типи кон'югації ксенобіотиків у гепатоцитах: біохімічні механізми, функціональне значення.
19. Біохімічні показники крові в діагностиці інфаркту міокарда та міопатій.
20. Функціональна біохімія серцевого м'язу
21. Значення ензимодіагностики в клінічній кардіології
22. Роль ізоферментів креатинфосфокінази (КФК) і лактатдегідрогенази (ЛДГ) в діагностиці захворювань серцево-судинної системи
23. Біохімічні констеляції в діагностиці захворювань серцево-судинної системи (гіпертонія, міокардит, ревмокардит, інфаркт міокарду, стенокардія).
24. Лабораторні методи визначення активності КФК, ЛДГ та інших лабораторних показників в діагностиці захворювань серцево-судинної системи
25. Загальна характеристика системи регуляції агрегатного стану крові
26. Характеристика судинно-тромбоцитарного гемостазу
27. Коагуляційний гемостаз
28. Протизгортальна система
29. Система фібринолізу

30. Основні лабораторні тести, що характеризують систему гемостазу
31. Основні лабораторні тести, що характеризують протизгортальну систему
32. Основні лабораторні тести, що характеризують систему фібринолізу
33. Клінічна біохімія як розділ клінічної лабораторної діагностики. Предмет, задачі клініко-біохімічних досліджень.
34. Методи біохімічних досліджень, які використовуються у роботі діагностичних лабораторій. Уніфікація біохімічних методів. Міжнародна система одиниць.
35. Вплив різноманітних маніпуляцій і лікарських препаратів на результати біохімічних досліджень.
36. Біохімічні констеляції (наприклад, цукровий та нецукровий діабет, гепатит, гострий ревматизм, пневмонія, ниркова недостатність).
37. Причини виникнення та попередження помилок у лабораторній діагностиці.
38. Основні правила роботи у клініко-біохімічних лабораторіях.
39. Правила отримання та зберігання біологічного матеріалу.
40. Знешкодження біологічного матеріалу, дезінфекція лабораторного інструментарію та посуду.
41. Обладнання біохімічної лабораторії
42. Організація робочого місця лаборанта
43. Реактиви та діагностикуми у клінічній біохімії
44. Охорона праці та техніка безпеки при роботі у біохімічних лабораторіях
45. Правила одержання сироватки та плазми без слідів гемолізу
46. Види антикоагулянтів, що використовуються у лабораторній практиці
47. Принципи побудови калібрувальних графіків
48. Контроль якості лабораторних досліджень на відтворення та правильність отриманих результатів
49. Поняття точності, специфічності та чутливості біохімічних методів
50. Міжнародна система СІ для вираження результатів біохімічних досліджень

#### **4. ЛІТЕРАТУРА** (див. стор. 100)

### **ЗАНЯТТЯ № 12.**

**1. ТЕМА:** Підсумкове заняття з модулю 2

**2. МЕТА:** Визначити рівень засвоєння студентами матеріалу всіх розділів (змістових модулів), що входять в модуль 2.

**3. ЗАВДАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ТА ПРОВЕДЕННЯ ЗАНЯТТЯ:**

#### **3.1 Теоретичні питання до заняття**

1. Біохімічні функції печінки в організмі.

2. Роль печінки в обміні вуглеводів.
3. Роль печінки в обміні ліпідів.
4. Роль печінки в обміні білків.
5. Роль печінки в пігментному обміні.
6. Жовчоутворювальна функція печінки. Хімічний склад жовчі.
7. Роль коньюгуючих систем печінки в знешкодженні токсичних речовин.
8. Порушення функцій печінки при патологіях. Печінкові проби. Проба Квіка.
9. Типи коньюгації ксенобіотиків у гепатоцитах: біохімічні механізми, функціональне значення.
10. Біохімічні показники крові в діагностиці інфаркту міокарда та міопатій.
11. Функціональна біохімія серцевого м'язу
12. Значення ензимодіагностики в клінічній кардіології
13. Роль ізоферментів креатинфосфокінази (КФК) і лактатдегідрогенази (ЛДГ) в діагностиці захворювань серцево-судинної системи
14. Біохімічні констеляції в діагностиці захворювань серцево-судинної системи (гіпертонія, міокардит, ревмокардит, інфаркт міокарду, стенокардія).
15. Лабораторні методи визначення активності КФК, ЛДГ та інших лабораторних показників в діагностиці захворювань серцево-судинної системи
16. Загальна характеристика системи регуляції агрегатного стану крові
17. Характеристика судинно-тромбоцитарного гемостазу
18. Коагуляційний гемостаз
19. Протизгортальна система
20. Система фібринолізу
21. Основні лабораторні тести, що характеризують систему гемостазу
22. Основні лабораторні тести, що характеризують протизгортальну систему
23. Основні лабораторні тести, що характеризують систему фібринолізу
24. Загальне поняття про кислотно-лужний стан
25. Буферні системи крові
26. Регуляція кислотно-лужної рівноваги
27. Порушення кислотно-лужного стану – алкалози та ацидоз
28. Метаболічний ацидоз
29. Респіраторний ацидоз
30. Метаболічний алкалоз
31. Респіраторний алкалоз
32. Лабораторні методи та особливості дослідження кислотно-лужного стану
33. Загальний вміст та розподіл катіонів натрію та калію в організмі
34. Біологічна роль та добова потреба натрію та калію в організмі
35. Методи визначення натрію та калію в біологічних рідинах
36. Порушення обміну катіонів натрію та калію (гіпер- та гіпонатріємія, гіпер- та гіпокаліємія)
37. Гормональна регуляція рівня натрію та калію в організмі людини
38. Загальний вміст та розподіл катіонів фосфору та кальцію в організмі

39. Біологічна роль та добова потреба фосфору та кальцію в організмі
40. Патології обміну катіонів фосфору та кальцію: гіпер- та гіпокальциємія, гіпер- та гіпофосфатемія
41. Гормональна регуляція рівня фосфору та кальцію в організмі (паратгормон, кальцитонін, кальцитріол)
42. Методи визначення кальцію в біологічних рідинах
43. Методи визначення фосфору в біологічних рідинах
44. Загальний вміст та розподіл іонів хлору та заліза в організмі
45. Біологічна роль та добова потреба хлору та заліза в організмі
46. Патології обміну іонів хлору та заліза (гіпер- та гіпохлорпlazмія, гіпосидероз та гіперзаліземія)
47. Гормональна регуляція рівня хлору в організмі
48. Методи визначення хлору та заліза в біологічних рідинах
49. Клінічна біохімія як розділ клінічної лабораторної діагностики. Предмет, задачі клініко-біохімічних досліджень.
50. Методи біохімічних досліджень, які використовуються у роботі діагностичних лабораторій. Уніфікація біохімічних методів. Міжнародна система одиниць.
51. Вплив різноманітних маніпуляцій і лікарських препаратів на результати біохімічних досліджень.
52. Біохімічні констеляції (наприклад, цукровий та нецукровий діабет, гепатит, гострий ревматизм, пневмонія, ниркова недостатність).
53. Причини виникнення та попередження помилок у лабораторній діагностиці.
54. Основні правила роботи у клініко-біохімічних лабораторіях.
55. Матеріал для біохімічного аналізу. Правила його забору, консервації і зберігання (кров, плазма, сироватка, біоптати).
56. Знешкодження біологічного матеріалу, дезінфекція лабораторного інструментарію та посуду.
57. Обладнання біохімічної лабораторії
58. Організація робочого місця лаборанта
59. Реактиви та діагностикуми у клінічній біохімії
60. Охорона праці та техніка безпеки при роботі у біохімічних лабораторіях
61. Правила одержання сироватки та плазми без слідів гемолізу
62. Види антикоагулянтів, що використовуються у лабораторній практиці
63. Принципи побудови калібрувальних графіків
64. Контроль якості лабораторних досліджень на відтворення та правильність отриманих результатів
65. Поняття точності, специфічності та чутливості біохімічних методів
66. Міжнародна система СІ для вираження результатів біохімічних досліджень
67. Принципи організації та головні напрямки роботи біохімічних лабораторій.
68. Антикоагулянти, які використовуються у лабораторній практиці.

69. Вплив різноманітних маніпуляцій і лікарських препаратів на результати біохімічних досліджень.
70. Приготування відсоткових, нормальних та молярних розчинів.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

### *Основна:*

1. Губський Ю. І. Біологічна хімія : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / Ю.І. Губський. - 2-е вид. - Вінниця : Нова книга, 2016. - 664 с.
2. Клінічна біохімія : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / Д. П. Бойків, Т. І. Бондарчук, О. Л. Іванків [та ін.]; за ред. О.Я. Склярова. - Київ : Медицина, 2014. - 432 с.
3. Клінічна біохімія : навч. посіб. / за ред. О.П. Тимошенка. - 2-ге вид. - Київ : Професіонал, 2015. - 288 с.
4. Біологічна хімія : підручник для студентів / за ред. проф. Л. М. Вороніної. - Харків : Основа, 2010. - 608 с.

### *Допоміжна:*



1. Скляр О. Я. Біологічна хімія : підруч. для студ. стомат. ф-тів вищ. мед. навч. закл. освіти III-IV рівнів акредитації / О. Я. Скляр, Н. В. Фартушок, Т. І. Бондарчук. - Тернопіль : Укрмедкнига, 2015. - 706 с.
2. Березов Т. Т. Биологическая химия : учебник / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. - 3-е изд., стер. - М. : Медицина, 2012. - 704 с.
3. Лабораторные методы диагностики : учеб. пособие / сост. Я.М. Вахрушев, Е.Ю. Шкатова. - Минск/Д : Феникс, 2017. - 96 с.
4. Лифшиц В. М. Медицинские лабораторные анализы : Справочник / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : Триада-Х, 2010.
5. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. - 2-е изд., стер. - М. : Медицина, 2016. - 544 с.
6. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике : справочное издание / В.С. Камышников. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : МЕДпресс-информ, 2014. - 920 с.
7. Клінічні лабораторні методи дослідження : навч. посіб. / І. А. Зупанець, В. Ф. Москаленко, С. В. Місюрьова [та ін.] ; за ред. І. А. Зупанця, В. Ф. Москаленка. - 2-е вид., переробл. та доп. . - Х. : Вид-во НФАУ: Золоті сторінки, 2015. - 177 с.
8. Руководство по клинической лабораторной диагностике : учеб. пособие. В 3 ч. / под ред. М.А. Базарновой, А.И. Воробьева. - 2-е изд., перераб. и доп. - 2010. - 319 с.