УДК 616
У 93

Рецензенти: д-р біол. наук, проф. А.І. Шевцова
д-р біол. наук, проф. О.В. Северіновська

У 93 Ушакова, Г.О. Біохімія патологічних процесів [Текст]: навч. посіб. /
Г.О. Ушакова. – Д.: РВВ ДНУ, 2018. – 80 с.

Наведено біохімічні основи патологічних процесів у людини. Охарактеризовано ускладнення водно-електролітного, білкового, вуглеводного та ліпідного метаболізму. Уміщено інформацію про діагностичні показники здорової людини в межах дослідження цих видів метаболізму й біохімічні механізми можливих відхилень і розвитку патології.

Для студентів біолого-екологічного факультету ДНУ. Матеріалами навчального посібника також можуть послуговуватися лаборанти клінічних біохімічних лабораторій.

© Ушакова Г.О., 2018

ВСТУП

Біохімія патологічних процесів – один із важливих розділів сучасної біохімії людини, що належить до напрямків науки, які швидко розвиваються. Вивчення біохімії патологічних процесів займає одне із центральних місць у підготовці біологів.

Запропонований навчальний посібник повністю адаптовано до вимог навчальної програми із дисципліни «Біохімія патологічних процесів». Він включає такі розділи: водно-електролітний обмін, основи патохімії білків крові, небілкові нітроґенні компоненти, патохімія вуглеводів, порушення обміну ліпідів. Також детально розглянуто питання обміну речовин у випадку різних патологій.

Мета вивчення курсу «Біохімія патологічних процесів»:

– розгляд біохімічних механізмів розвитку патологічних станів у людини;

– засвоєння основних принципів обґрунтування й оптимізації вибору напрямків лабораторної діагностики патологічного стану людини, а також методів клінічної біохімічної діагностики.

У результаті опанування курсу студент має:

– навчитися диференціювати біохімічну специфіку різних тканин та органів;

– уміти оцінювати біохімічні аналізи крові й сечі;

– одержати практичні навички лабораторної діагностики;

– ознайомитися із сучасними методами біохімічної діагностики.

Набуті знання і вміння необхідні майбутньому фахівцю:

– для диференціації загального біохімічного аналізу крові й сечі, чіткого уявлення, які біохімічні процеси віддзеркалюють конкретні цифрові дані в аналізі;

– розвитку практичних навичок підготовки матеріалу для біохімічних досліджень згідно із сучасними вимогами до клінічно-діагностичних закладів.

Під час вивчення курсу майбутні фахівці мають ознайомитися із такими сучасними методами біохімічної діагностики:

– спектроскопія;

– електрофорез;

– імуноелектрофорез;

– імуноблотинг;

– імуноферментний аналіз;

– імуногістохімія;

– імунологічні аналізи.

Матеріали, викладені в навчальному посібнику, дозволять студентам зрозуміти механізми розвитку багатьох патологічних процесів в організмі людини, а також використати одержані знання для розробки та оптимізації правильної стратегії діагностики.

1. ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ ОБМІН

1.1. Водний баланс

Водно-електролітний метаболізм – сукупність процесів надходження води та солей (електролітів) у організм, їх всмоктування, розподілу у внутрішньому середовищі, а також виділення.

Вода – універсальний розчинник і нейтральне середовище, яке не змінює хімічні властивості розчиненої речовини. Це найпростіша хімічна сполука, що складається з двох атомів водню і атома кисню, з'єднаних так, що ядра водню утворюють із ядром атома кисню кут приблизно 105^{o}. З огляду на таку будову молекула води є полярна сполука – диполь. Дипольний характер води зумовлює гідратацію іонів, тобто у воді кожен іон оточений оболонкою із її молекул, орієнтованих певним чином. Різні іони гідратуються по-різному, і навіть дуже близькі хімічно іони (наприклад, Na^{+} і K^{+}) істотно відрізняються за своїми властивостями й поведінкою в біологічному водному середовищі. Іон натрію має більший гідратний шар, ніж іон калію. Гідратація іонів впливає на їх електростатичну взаємодію у розчині, визначає силу кислот і основ, міцність зв'язку іонів металів із негативно зарядженими групами, вільну енергію гідролізу аденозинтрифосфату (АТФ) і т.д.

Вода бере участь у багатьох реакціях обміну: гідролітичних, деяких окисних. В організіу вона виконує транспортну функцію, за допомогою неї переносяться поживні речовини в тканини і продукти обміну із тканин до екскреторних органів. Вода зменшує тертя між стичними поверхнями суглобів, у місцях прикріплення зв'язок, фасцій; бере участь у процесах терморегуляції, зберігає і підтримує постійну температуру тіла.

В організмі вона становить 60–65 % маси тіла і заповнює простір (компартименти): 40–45 % маси тіла – внутрішньоклітинна вода, 20 % – позаклітинна. Позаклітинну рідину поділяють на внутрішньосудинну – 5 % маси тіла й міжклітинну – 15 %. Ці величини можуть значно варіюватися залежно від віку, статі, ваги тіла. У разі деяких патологічних відхилень вода може скупчуватися в черевній і плевральній порожнинах, порожнині суглобів. У будь-якій із порожнин вона наявна у трьох різновидах: вільна, зв'язана (гідратна) вода колоїдів і конституційна, що входить до складу молекул білків, жирів і вуглеводів. Різні тканини характеризуються різним співвідношенням вільної, зв'язаної і конституційної води.

Водні порожнини відокремлені одна від одної напівпроникними мембранами. Внутрішньоклітинний сектор характеризується мозаїчністю, що залежить від функціональної активності органа або тканини. Позаклітинний сектор – гомогенний, єдиний для всіх органів і тканин. Головною відмінністю внутрішньосудинної рідини від міжклітинної є вміст у ній великої кількості білка. Позаклітинна і внутрішньоклітинна рідини відрізняються електролітним

складом: основними іонами позаклітинної рідини є Na^+, Cl^-, $HCO3^-$, внутрішньоклітинної – K^+, Mg^{2+}, фосфати й протеїни (табл. 1).

Таблиця 1

Склад рідини в різних компартиментах організму

Іони	Плазма (мМ/л)	Вода плазми (мМ/л)	Інтерстиціальна рідина (мМ/л)	Внутрішньо-клітинна рідина (мМ/л)
Катіони	153	164,6	153	195
Na^+	142	152,7	145	10
K^+	4	4,3	4	156
Ca^{2+}	5	5,4	(2-3)	3,2
Mg^{2+}	2	2,2	(1-2)	26
Аніони	153	164,6	153	195
Cl^-	103	110,8	116	2
HCO^{3-}	28	30,1	31	8
Білки	17	18б3	-	55
Інші	5	5б4	(6)	130

Концентрація електролітів і недисоційованих речовин, розчинених у тканинній і міжклітинній рідинах, зумовлює їх осмотичний тиск. Його величину визначає концентрація частинок в одиниці об'єму рідини: кількість іонів, молекул, колоїдних частинок. Осмотичний тиск пропорційний молярності розчину й температурі. Його можна виразити як осмолярність або як осмоляльність. Осмолярність – це сумарна концентрація розчинених кінетично активних частинок (число молів) у 1 л розчину (плазми, сечі), які вимірюють у міліосмолях на літр (мосм/л). Осмоляльність – це концентрація тих же частинок, розчинених у 1 кг розчинника (мосм/кг).

Осмолярність плазми визначають головним чином (у 90 % випадків) іони натрію й асоційовані із ним аніони, переважно іони хлору. Тиск, зумовлений білками, називають онкотичним або колоїдно-осмотичним (КОД). Його частка невелика (близько 0,5% від загальної осмолярності плазми), однак КОД має величезне значення для процесів транскапілярного обміну й підтримки об'єму циркулюючої крові.

Осмолярність усіх водних порожнин організму становить у середньому 300 мосм/л. Підвищення осмолярності плазми на понад 310 мосм/л називають гіперосмолярністю, зниження на понад 280 мосм/л – гіпоосмолярністю.

Важливе клінічне значення має встановлення осмолярності плазми крові, яку можна виміряти за допомогою кріоскопічного методу із використанням осмометрів (даний метод передбачає обчислення різниці точок замерзання чистої води і плазми) або розрахувати за формулою $2Na^+$+глюкоза+сечовина за

умови, що всі значення мають одиницю вимірювання мМ/л. Визначення за формулою непридатне у випадках гіперпротеїнемії, ліпемії або наявності в крові маніту, етилового спирту – осмотично активних речовин.

Клітинна мембрана, яка відокремлює внутрішній вміст клітин від зовнішнього середовища, непроникна тільки за законами простої дифузії. Низка речовин потребує особливого механізму – системи перенесення, що забезпечує їх транспортування, часто і проти концентраційного градієнта. Таким чином, між інрацелюлярною і екстрацелюлярною порожнинами утворюються осмотичні градієнти. У цьому вагому роль відіграють білки в розчині, вони не проходять через клітинну мембрану, і тому виникає доннанівська рівновага. Її суть можна викласти у двох положеннях:

1) у випадку рівноваги концентрація аніонів і катіонів з обох боків мембрани має бути однакова;

2) розчин по обидва боки мембрани має бути електронейтральним, а негативний заряд білків компенсований більшою концентрацією катіонів і меншою – аніонів.

Важливим чинником, що забезпечує сталість рідких середовищ організму, є проникність клітинних мембран, на яку впливають гормони, калікреїн-кінінова система, ферменти (аденілатциклаза, АТФ-ази) та іони (K^+, Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}). Потреба у воді залежить від віку людини, інтенсивності обмінних процесів, м'язової діяльності, функціонального стану нирок, температури навколишнього середовища, складу їжі та становить у дітей від 70 до 150 г на 1 кг ваги тіла, із віком знижується до 40 г на 1 кг ваги тіла дорослої людини. Детальніше водний баланс розглянуто нижче (табл. 2).

Таблиця 2

Водний баланс дорослої людини (із масою тіла 70 кг) за різних умов

Надходження (мл/доба)			
Тип	Норма	За підвищеної температури середовища	У разі інтенсивної роботи
Питна вода	1200	2200	3400
Вода в їжі	1000	1000	1150
Вода окиснення	300	300	450
Усього	*2500*	*3500*	*5000*
Виведення (мл/доба)			
Сеча	1400	1200	500
Шкіра	400	400	400
Легені	400	300	600
Піт	100	1400	3300
Кал	200	200	200
Усього	*2500*	*3500*	*5000*

1.2. Регуляція водно-сольового обміну

Регуляція водно-сольового обміну забезпечується центральною нервовою системою (ЦНС) за допомогою нервово-рефлекторних механізмів, гормональних чинників і нирок. Ця система включає чутливі підсистеми: осморецептори, волюморецептори, натрій- та інші іонорецептори. Регуляцію води можна умовно поділити на два основні механізми:

1) антинатрійуретична система. Дозволяє економити насамперед іон натрію, а отже, слугує для підтримки постійного об'єму позаклітинної рідини;

2) антидіуретична система. Економить воду і підтримує ізотонічність внутрішнього середовища.

Рух води, однак, тісно пов'язаний із транспортуванням натрію, і тому обидва розглядувані механізми не можна різко відокремлювати один від одного.

Підвищення осмолярності плазми крові збуджує осморецептори. Від них імпульси передаються в ЦНС і перетворюються на сигнали, що надходять у гіпоталамус, де синтезується вазопресин (антидіуретичний гормон), який концентрується в задній частці гіпофіза й виділяється у кров у результаті впливу нервових імпульсів. Вазопресин активує аденілатциклазу, під впливом якої в клітині утворюється циклічний аденозидмонофосфат (цАМФ), що стимулює внутрішньоклітинні процеси й підвищує проникність клітинних мембран. Підвищується реабсорбція води з просвіту канальця, посилюється її рух за осмотичним градієнтом. Вагома роль у цьому процесі належить системі «гіалуронідаза-гіалуронова кислота». Гіалуронідаза, що активується із підвищенням концентрації осмотично активних речовин у нирках (насамперед іонів натрію), деполімеризує гіалуронову кислоту, підвищуючи таким чином проникність стінок канальців.

Секреція вазопресину посилюється у випадку підвищення осмотичного тиску, значного зниження об'єму позаклітинної рідини. Його вплив на реабсорбцію води залежить від концентрації іонів Ca^{2+} і K^{+}, глюкокортикоїдів, біологічно активних речовин у крові. Стан стресу, біль, барбітурати, анальгетики посилюють секрецію вазопресину незалежно від величини осмотичного тиску. Даний гормон, підвищуючи реабсорбцію води в дистальних канальцях, зменшує діурез, нормалізує осмотичний тиск. Низький осмотичний тиск, гіперволемія, алкоголь гальмують його продукування, збільшують діурез.

У випадку зменшення об'єму внутрішньосудинної рідини – гіповолемії, зниження артеріального тиску й зміни локальної гемодинаміки, зменшення кровонаповнення аферентних артеріол відбувається подразнення волюмо-рецепторного апарату й рефлекторне посилення секреції реніну в нирках, який стимулює утворення ангіотензину з печінкового попередника – ангіотензиногену. Ангіотензин має різнобічні властивості: сприяє підвищенню

секреції альдостерону, викликає вазоконстрикцію, перерозподіл крові, мобілізацію у внутрішньосудинне середовище тканинної рідини, збільшує потребу в натрії й відчуття спраги, стимулює секрецію вазопресину. Усе це сприяє нормалізації гомеостазу. Посилення секреції реніну спостерігається в результаті крововтрат, дегідратації, обмеження солі, після введення діуретиків, у разі посиленого фізичного навантаження й підвищеного потовиділення, а також злоякісної гіпертонії, цирозу печінки із асцитом, набряків, вагітності, після введення катехоламінів, стимуляції симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Початковим механізмом секреції вазопресину є гіпернатрійплазмія і гіперосмія, секреції альдостерону – гіповолемія.

У регуляції об'єму позаклітинної рідини суттєву роль відіграє також гуморальний – натрійуретичний чинник (НУЧ).

Найважливішими на рівні органів у регуляції водно-сольового обміну є нирки.

1.3. Порушення водно-сольового балансу

Порушення водно-сольового балансу призводять до змін як у кількісному співвідношенні водних середовищ, так і у їх якісному складі. Перевищення надходження води над її виділенням зумовлює позитивний водний баланс, збільшення об'єму води – гідратації, гіпергідратації, гіпергідрії.

Позаклітинна гіпергідратація (гіпергідрія) або синдром набряку характеризується збільшенням кількості рідини в міжклітинному просторі. Причини набряків можуть бути різними: зниження колоїдно-осмотичного тиску внаслідок гіпопротеїнемії або гіпонатріємії (колоїдно-осмотичні набряки); збільшення гідростатичного тиску; порушення серцевої діяльності; венозний застій. Підвищення венозного тиску й гіповолемія спричиняють вихід і затримку води і електролітів у міжклітинному просторі, оскільки капілярний гідростатичний тиск перевищує онкотичний (гіподинамічні набряки).

Під час алергічних і запальних процесів набряки з'являються унаслідок порушення клітинної проникності, зумовленої накопиченням біологічно активних речовин і активацією гіалуронідази й аденілатциклази (мембраногенні набряки).

До появи набряків також може призводити підвищення осмолярності міжклітинної рідини у випадку затримки натрію, передозування альдостерону, вливання гіпертонічних розчинів солей, проковтування морської води і т.д. (гіперосмолярні гіпергідрії).

Клінічно гіпергідрії проявляються набряками різного ступеня вираження. Характерні гіпоосмія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, гіпопротеїнемія; випадку гіперосмолярної гіпергідрії – гіпернатрійплазмія, гіперосмія, гіпостенурія.

Клітинна (гіпоосмолярна) гіпергідратація розвивається внаслідок введення гіпотонічних розчинів (без солей), надмірного вживання рідини, недостатнього її виведення, у разі нефропатій, недостатності надниркової залози тощо.

Клінічна картина: симптоми водної інтоксикації – головний біль, депресія, психічні розлади, судоми, розвиваються набряк мозку й коматозний стан. Спрага відсутня, уживання рідини спричиняє блювання, спостерігається вологість шкіри й слизових оболонок. У плазмі крові – гіпоосмія, гіпонатріємія, гіперкалійплазмія внаслідок виходу іонів K^+ із клітин. Якщо гіпергідрія не пов'язана із порушенням роботи нирок, то розвиваються поліурія, гіпостенурія, гіперкалійурія.

Загальна гіпергідратація має місце внаслідок підвищеного надходження води за недостатнього її виведення. Відбуваються розбавлення і зниження осмолярності позаклітинної рідини, що зумовлює надходження води в клітини. У результаті вона накопичується в усіх порожнинах. До загальної гіпергідратації призводять важка застійна недостатність кровообігу, гіперсекреція вазопресину, недостатність надниркових залоз, декомпенсований цироз печінки і т.д.

Клінічна картина: нервові, травні та інші розлади, характерні для клітинної гіпергідрії. Водночас відбувається накопичення транссудатів (рідини набряків), підвищується артеріальний тиск, розвивається гіперволемія. Збільшується вага тіла, об'єми всіх водних порожнин, що призводить до розбавлення крові, осмотичної гіпотонії. У крові спостерігається зниження формених елементів, гемоглобіну, загального білка, гіпоосмолярність плазми, гіпонатрійплазмія, однак загальний вміст іонів натрію в організмі може залишатися нормальним.

Перевищення виділення води над надходженням спричиняє негативний водний баланс, зменшення об'єму води – гіпогідрію, дегідратацію, зневоднення, ексикоз. Розрізняють гіпо-, гіпер- та ізоосмолярну дегідратацію.

Гіпоосмолярна дегідратація розвивається внаслідок значних втрат рідини із високим вмістом солей (блювання, проносу, посиленого потовиділення, поліурії). Вона супроводжується зменшенням об'єму циркулюючої крові, загальної кількості рідин, міжклітинної рідини, а також відносним збільшенням внутрішньоклітинного простору. Підвищуються гематокритна величина, кількість формених елементів крові, гемоглобіну, білка, в'язкість крові. Розвиваються гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпоосмія, помірна азотемія.

У випадку гіперосмолярної дегідратації втрата води переважає над втратою солей. Осмотичний тиск у позаклітинному просторі підвищується, розвивається клітинна дегідратація. Основними симптомами клітинної дегідратації є спрага, олігурія внаслідок підвищеної секреції вазопресину у відповідь на гіперосмолярність і посилену реабсорбцію води в дистальних

канальцях нирок. Розрізняють три ступені дегідратації: легкий – характеризується спрагою і втратою 2 % води; середній – супроводжується посиленням спраги, сухістю слизових оболонок, язика, шкіри, олігурією, втратою від 3 до 6 % води; важкий – втрата від 7 до 14 % води, посилення перерахованих ознак, ускладнення ковтання, галюцинації, розлади дихання.

Ізоосмолярна дегідратація характеризується пропорційною втратою води, солей і білка, розвивається внаслідок крововтрат, перитонітів, ексудатів, транссудатів, опіків. Клінічні симптоми мало відрізняються від наявних у разі гіперосмолярної дегідратації.

Серед загрозливих життю порушень водно-сольового обміну найнебезпечніша гіперосмолярна кома – стан, що супроводжується непритомністю й симптомами дегідратації за осмолярності понад 340 мосм/л.

Порушення обміну води тісно пов'язане зі зміною електролітного балансу. У діагностичних цілях дуже важливо визначати макроелементи (натрій, калій, хлор, кальцій тощо). Для дослідження концентрації даних електролітів застосовують:

1) хімічні методи: а) визначення натрію гравіметричним, титрометричним, колориметричним способами; б) визначення калію комплексометричним титруванням, колориметричним та іншими методами;

2) полум'яну спектроскопію: а) атомно-емісійну; б) атомно-абсорбційну;

3) рентгенівську спектроскопію;

4) нейтронактиваційний аналіз;

5) потенціометричне визначення;

6) полум'яну фотометрію.

Обмін натрію, калію, хлору й кальцію – важлива ланка водно-сольового обміну в організмі. Якщо натрій є основний катіон позаклітинної рідини, то калій, навпаки, міститься переважно в клітині. В організмі солі натрію та калію повністю іонізовані. Надлишки обох катіонів виводяться переважно із сечею, а також із калом (калій) і частково із потом. Фізіологічне значення калію, натрію і хлору полягає в підтримці осмотичного тиску і pH усередині клітини й позаклітинних середовищах, у впливі на процеси нервової діяльності, м'язової і серцево-судинної систем, здатності тканинних колоїдів до набрякання.

Визначення кількості **натрію** надзвичайне важливе під час регідратаційної терапії у випадку токсикозу, а також серцевої і ниркової недостатності, кортикостероїдній терапії.

У нормі вміст натрію становить 135–145 мМ/л у сироватці крові, 40–220 мМ/24 ч у сечі, 9–28 мМ/л в еритроцитах.

Клінічна картина **гіпонатріємії:** апатія, втрата апетиту, анурія, нудота, блювання, порушення рефлексів, тахікардія, психоз, гіпотонія зі знепритомненням. Розрізняють абсолютні й відносні гіпонатріємії. **Абсолютна гіпонатріємія** є причина так званого синдрому сольової недостатності.

Спостерігаються у випадку проносу, блювання, посиленого потовиділення, недостатності нирок, виділення набряклої рідини, гострої недостатності надниркових залоз, крововтрати, діабетного ацидозу. **Відносна гіпонатріємія** розвивається у випадку введення в організм великої кількості рідини, яка не містить електролітів, що розводить плазму. До такого стану призводить недостатнє вживання кухонної солі та порушення функцій нирок.

Гіпернатріємія клінічно проявляється важким станом, підвищенням температури й тахікардією. Головною ознакою у випадку розвитку гіпернатріємії, як правило, є втрата води. Спостерігається у випадку діурезів, цукрового діабету, обмеженого прийому рідини, гіперкортицизму.

Рівень **калію** в нормальній сироватці крові дорослих і дітей становить 3,6–5,3 мМ/л, у еритроцитах – 79,9–99,3 мМ/л. Його виведення із сечею у грудних дітей – 0,009–0,310 г на добу, у дорослих – 1,5–3,5 г. Спостерігається певна ритмічність добових коливань вмісту калію в сироватці крові та екскреції із сечею.

Визначення калію в крові й сечі так само, як і натрію, має важливе значення в процесі регідратаційної терапії у разі токсикозу й серцевої і ниркової недостатності.

Порушення обміну калію проявляються гіпо- й гіперкалійплазмією.

Гіпокаліємія призводить до важких порушень в організмі людини. Вона спричиняє слабкість і гіпотонію м’язової тканини, у деяких випадках зникають рефлекси, з’являються слабкі паралічі. Спостерігаються порушення діяльності травного тракту (втрата апетиту, блювання, ослаблення перистальтики до паралітичного ілеусу), серцево-судинної системи (розширення серця, тахікардія, систолічний шум). Гіпокаліємія може бути викликана недостатнім надходженням калію із їжею, посиленим його виведенням із сечею (спричиненого гіперфункцією кори надниркових залоз і передньої частки гіпофіза), альдостеронізмом, посиленою секрецією антидіуретичного гормону, передозуванням АКТГ і препаратів кори надниркових залоз, блюванням, різними формами ацидозів і алкалозів, цукровим діабетом, парентеральним уведенням хлористого натрію і глюкози, пароксизмальним паралічем м’язів.

Гіперкаліємія супроводжуєься серцевими симптомами: колапсом, тахі- й брадікардією, часто аритміями. Вона більш небезпечна, ніж гіпокаліємія, оскільки може швидко призвести до зупинки серця. Гіперкаліємія може мати місце у випадку надмірного надходження калію із їжею, підвищеного розпаду клітин і тканин (унаслідок гемолітичної анемії, краш-синдрому, пухлин, некрозів), а також у випадку ниркової недостатності (олігоурії, анурії, нефритів), зневоднення, анафілактичного шоку, гіпофункції кори надниркових залоз (аддисонової хвороби), бронхіальної астми, скарлатини та ін.

У здорових людей незалежно від віку вміст хлоридів (Cl^-) у сироватці крові становить 98–111 мМ/л, у еритроцитах – 45–54 мМ/л. У нормі співвідношення концентрації іонів хлору в еритроцитах і плазмі дорівнює

0,45–0,5. У випадках ацидозів вміст іонів хлору в еритроцитах збільшується і співвідношення перевищує 0,5, алкалозів – зменшується до 0,4 і нижче. Екскреція хлориду-іонів із сечею зазнає вікових змін: у новонароджених 0,3–1,4 мМ/24 год; у дітей у віці 6–12 міс. – 3–30 мМ/24 год; у дорослих – 110–250 мМ/24 год.

Гіпохлоремія може мати місце у випадку підвищеної втрати хлоридів (проносів, блювання, посиленого потовиділення, нефритів, синдрому зморщеної нирки, ниркової недостатності, цукрового діабету, набряків, поширених травм, абсцесів, некрозів). Гіпохлорурія розвивається у випадку гіпохлоремії різного походження, хронічних нефритів, гіперфункції надниркових залоз і передньої частки гіпофіза, гіпофункції задньої частки гіпофіза (нецукровий діабет).

Гіперхлоремію фіксують у разі зниження виведення хлоридів із організму (закупорення сечоводу, гломерулонефритів, іноді нефрозів, підвищеного тиску й серцевої декомпенсації), у випадку приймання великих доз хлоридів і лікування мінералокортикоїдами, гіпервентиляції.

Кальцій у різних тканинах наявний усередині клітин у вигляді розчинних білкових комплексів. Лише в кістковій тканині, що містить до 97 % усіх запасів кальцію в організмі, він має головним чином вигляд нерозчинних позаклітинних включень гідроксиапатиту. У крові він є у формених елементах і плазмі. Його надлишок виводиться з організму із сечею і калом. Фізіологічне значення кальцію полягає в зменшенні здатності тканинних колоїдів сполучатися з водою, зменшенні проникності біологічних мембран, участі в побудові скелета й здатності згущувати кров. Він впливає на нервово-м’язову збудливість, серцеву діяльність, активність деяких ферментів.

Концентрація **кальцію** в сироватці крові людини становить у середньому 2,1–2,65 мМ/л, у сечі – 6,2–6,9 мМ/24 год. У дітей раннього віку його концентрація трохи вища, ніж у дорослих. Кальцій плазми існує у вигляді кількох фракцій: недифузійний (білково-пов’язаний) і дифузійний (іонізований і неіонізований). Концентрація іонізованого кальцію становить 50 % від загального його вмісту в плазмі крові. Неіонізований кальцій наявний у вигляді цитратів, карбонатів, фосфатів. Тільки іонізований кальцій біологічно активний, тому визначають концентрацію вільного іонізованого кальцію (іонометрично, із використанням іонселективних електродів), а не його загальний вміст (полум’яною фотометрією, спектроскопією).

Гіпокальціємія може проявитися у випадку дитячої й післяопераційної тетанії, важких рахітів, остеомаляції, остеопорозу, патологічної вагітності, гломерулонефритів, уремії, хронічних захворювань нирок, хронічного гіпопаратиреозу, проносів, лікування кортизоном, бронхопневмонії, недоїдання, хронічного сепсису, гострого панкреатиту, важких травм.

Гіперкальціємію виявляють рідше, ніж гіпокальціємію. Виділяють фізіологічну і патологічну гіперкальціємію. Фізіологічна гіперкальціємія має

місце у новонароджених, недоношених дітей, а також у результаті вживання певних продуктів харчування (аліментарна гіперкальціємія). Патологічну гіперкальціємію фіксують у випадку первинного і вторинного гіперпаратиреозу, злоякісних процесів із метастазами в кістках, саркоїдозу, гіпервітамінозу D, множинної мієломи, гострої кісткової атрофії, лейкозу, запальних процесів, серцевої недостатності, синдрому Іщенко–Кушинга, акромегалії, аддисонової хвороби, перитонітів, гангрени, жовтяниці, ідіопатичної гіперкальціємії грудних дітей, тривалого перетискання вен джгутом.

Для детальнішого дослідження мінерального обміну в клініці визначають вміст і інших макроелементів (10^{-2} %): магнію, заліза, алюмінію, а також мікроелементів (10^{-3}–10^{-5} %): цинку, міді, марганцю, літію, йоду та ін.

1.4. Кислотно-основна рівновага

Розглядаючи водно-сольовий обмін, не можна не торкнутися питання кислотно-основного стану (КОС) організму. Термін «кислотно-основна рівновага» визначає співвідношення водневих і гідроксильних іонів, яке змінюється в нормі в організмі та визначається сукупністю різних метаболічних процесів. Однак дана рівновага – динамічна величина, оскільки насправді концентрації кислотних і основних компонентів у організмі постійно змінюються, тому в наш час найчастіше зустрічається термін «кислотно-основний стан». Між концентраціями іонів H^+ і OH^- у будь-яких біологічних рідинах є обернено пропорційна залежність. Згідно із законом діючої маси, константа дисоціації води К є стала величина:

$$K_{H2O} = \frac{[H^+]\,[OH^-]}{[H_2O]}.$$

Ступінь дисоціації молекул води такий незначний, що концентрацію недисоційованих молекул вважають сталою величиною, тоді рівняння матиме вигляд

$$K_в = [H^+]\,[OH^-],$$

де константа $K_в$ (іонне утворення води) за постійної температури дорівнюватиме 10^{-14} М/л. Оскільки оперувати такими малими величинами незручно, було запропоновано термін pH (від латин. potenz hydrogen – сила водню), який означає негативний десятковий логарифм концентрації іонів водню: $pH = -\lg[H^+]$.

Шкала pH є зручний засіб позначення істинної концентрації іонів водню. Її складають на основі іонного утворення води. У суворо нейтральному розчині, у якому концентрація іонів H^+ становить 10^{-7} М, величина pH за 25° С дорівнює $pH = -\lg 10^{-7} = 7$. Особливе значення має те, що шкала pH є не арифметична, а логарифмічна. Отже, якщо значення pH двох розчинів

розрізняються тільки на одиницю, то істинні концентрації протонів водню відрізнятимуться в 10 разів.

Кількість речовин в організмі, що мають кислотні й основні властивості, залежить від кількості та якості їжі, інтенсивності обмінних процесів, динаміки виведення цих речовин із організму. У нормі pH крові здорової людини становить 7,30–7,45. Межі зміни величини pH крові, сумісні з життям – 0,4 одиниці pH. Незначні коливання pH у той або інший бік призводять до важких наслідків, оскільки змінюють активність ферментів та інших біологічно активних речовин або повністю їх інактивують. Значення pH, нижче за 6,8 і вище за 7,8 несумісні з життям.

Сталість pH крові визначається наявністю трьох буферних систем: бікарбонатної, фосфатної та білкової (в основному гемоглобінової). Буферна система має здатність ефективно зберігати сталість концентрації іонів водню. Хімічна буферна система складається зі слабкої кислоти й солі даної кислоти. Залежність pH буферного розчину від концентрації слабкої кислоти та її солі описують рівнянням Хендерсона–Хассельбаха

$$pH = pK + \lg \frac{[\text{акцептор}]}{[\text{донор}]}.$$

Найбільшу буферну ємність мають концентровані розчини буферних систем, складені з однакової кількості компонентів: кислота/сіль = 1.

Бікарбонатна система є основна буферна система плазми крові. Вона складається з вугільної кислоти H_2CO_3 і гідрокарбонату натрію $NaHCO_3$, отже, рівняння матиме такий вигляд

$$pH = pK + \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}.$$

За стандартних умов pK вугільної кислоти дорівнює 6,11. Реальна концентрація вугільної кислоти в плазмі крові дуже мала й безпосередньо залежить від концентрації вуглекислого газу, яке визначається парціальним тиском CO_2 у крові. У разі парціального тиску P_{CO2} = 40 мм рт.ст. на 1 моль H_2CO_3 припадає 500 моль CO_2. Як правило, під час розрахунків концентрацією вугільної кислоти нехтують, замінюючи її на P_{CO2} і застосовуючи рівняння

$$pH = 6{,}11 + \frac{[HCO_3^-]}{P_{CO2}}.$$

Відношення $[H_2CO_3]/[HCO_3^-]$ у нормі становить 1/20, і поки воно не порушене, бікарбонатна система протидіє зміні pH крові.

Фосфатна буферна система відіграє важливу роль у підтримці pH внутрішньоклітинної рідини. Це кислотно-основна пара, яка складається з іона $H_2PO_4^-$ (донора протона) та іона HPO_4^{2-} (акцептора протона). Дана система має максимальну ефективність у випадку pH 6,86, оскільки величина pK іонів $H_2PO_4^-$ дорівнює 6,86. У крові у разі pH 7,4 співвідношення $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$

становить 1/4. Відновлення фосфатного буфера відбувається повільніше, ніж бікарбонатного.

Вагома роль у підтримці сталої pH крові належить **гемоглобіновій буферній системі.** Гемоглобін сполучає два протони на кожні чотири молекули кисню, що звільнилися, і визначає буферну ємність крові. Крім того, зв'язування кисню тісно пов'язане з видиханням CO_2 (ефект Бора) (рис. 1).

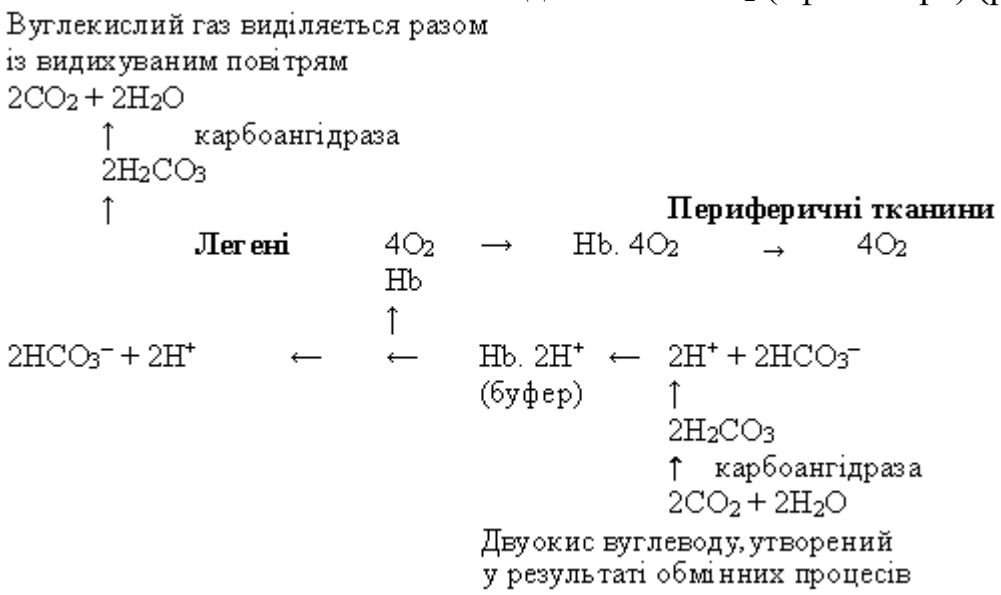


Рис. 1. Схема буферної системи гемоглобіну

Значна частина CO_2 транспортується гемоглобіном із периферичної тканини в легені за рахунок карбаміногруп у результаті неферментативної реакції CO_2 із амінокислотними залишками глобінової частини білка:

$$CO_2 + NH_2\text{-БІЛОК} = {}^{-}O\text{-}CO\text{-}NH\text{-БІЛОК} + H^{+}.$$

Незначний внесок у буферну ємність крові здійснюють білки сироватки крові, що містять заряджені простетичні групи, або амінокислотні залишки, які приєднують або віддають H^+ (лізин, аргінін, гістидин, аспарагінова і глутамінова кислоти).

Залежно від зміни pH середовища всі **порушення кислотно-основного стану** організму ділять на дві групи: ацидози й алкалози. Як ацидози, так і алкалози розвиваються через різні причин. Залежно від механізму розвитку розладів КОС виділяють респіраторний і метаболічний ацидоз і алкалоз, які, у свою чергу, поділяють з урахуванням компенсації на компенсовані, субкомпенсовані, декомпенсовані, гіперкомпенсовані форми (табл. 3).

Клінічні прояви у випадку всіх форм ацидозу характеризуються системними функціональними порушеннями, що включають пригнічення ЦНС, порушення дихання, функцій серцево-судинної системи й сечовиділення. Подібні порушення у випадку ускладнення в ході основного захворювання можуть бути проявом і інших патологічних процесів, тому для своєчасного

виявлення ацидозу необхідно знати захворювання, за якого можливий його розвиток.

Таблиця 3

Величини pH у випадку ацидозів і алкалозів

Ацидоз	pH
Компенсований	7,40–7,35
Субкомпенсований	7,34–7,25
Декомпенсований	7,24 і нижче
Алкалоз	pH
Компенсований	7,40–7,45
Субкомпенсований	7,46–7,55
Декомпенсованний	7,55 і вище

Метаболічні ацидози розвиваються у результаті надмірного утворення органічних кислотних аніонів, надмірної втрати катіонів, затримки аніонів у організмі, що може мати місце в разі терапії мінеральними кислотами, цукрового діабету, хронічних нефритів, нефрокальцинозів, токсикозу, проносу, ацетонемічного блювання, пневмоній, сепсису, захворювань серця, отруєння похідними саліцилової кислоти, гіпоглікемії, рахіту, ексудативного діатезу.

Для оцінки КОС інколи застосовують номограми (рис. 2, 3).

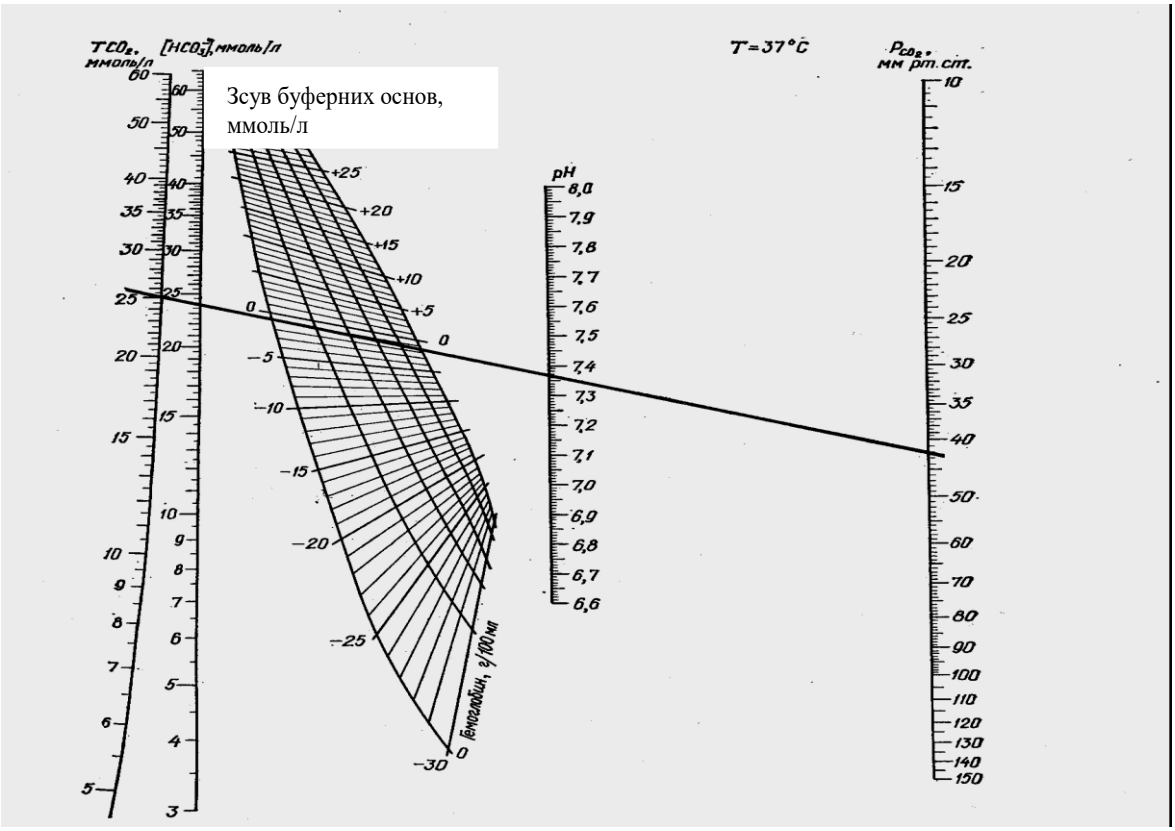


Рис. 2. Прямолінійна номограма Зіггарда–Андерсена–Енгеля

Респіраторний ацидоз як результат гіповентиляції виникає у випадку гальмування дихального центру, вдихання надлишку вуглекислого газу, серцевих захворювань, механічної асфіксії, паралічу дихальних м'язів, бульбарної форми поліомієліту, астми, емфіземи легень, бронхопневмонії, туберкульозу легень.

Клінічно алкалози проявляються порушеннями ЦНС: слабкістю, стомлюваністю, частим головним болем, тахікардією.

Метаболічний алкалоз фіксують у разі надмірної втрати аніонів, недостатності в організмі калію, терапії лужними солями, рентгенотерапії, УФ-опромінення, сильного блювання, стенозу пілоричного відділу шлунка.

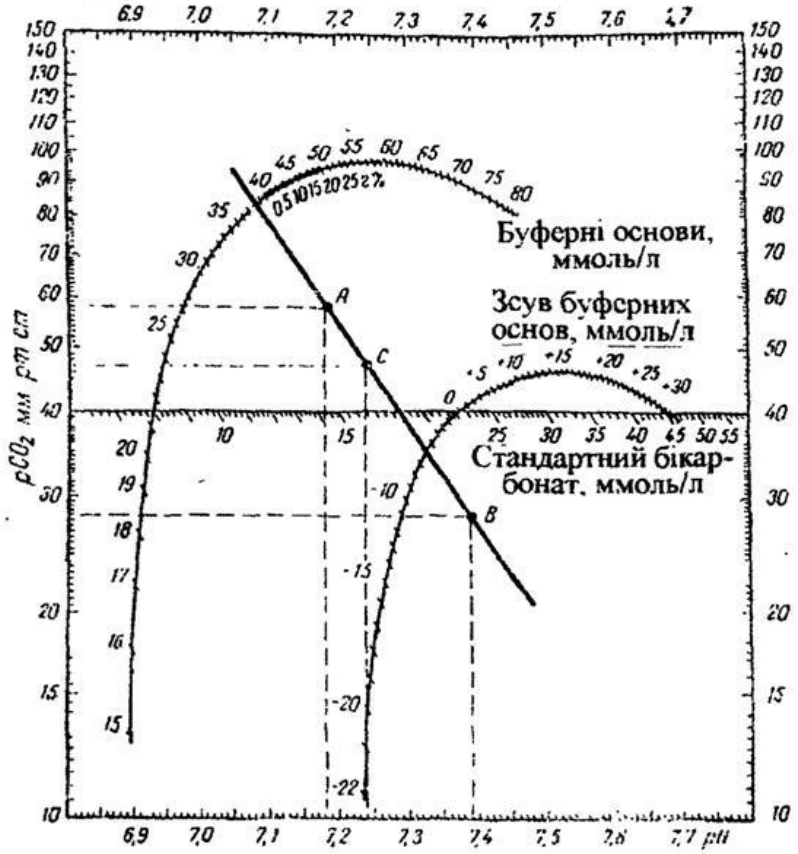


Рис. 3. Криволінійна номограма Зіггарда–Андерсена

Дихальний алкалоз, спричинений гіпервентиляцією, виявляють у випадку стимуляції дихального центру, лихоманки, перегрівання організму, аноксичної аноксемії на значній висоті, істерії, сильного плачу, бронхопневмонії, енцефаліту.

Для розкриття молекулярних механізмів порушення газового обміну й метаболічних процесів у організмі й ступеня їх складності необхідне комплексне дослідження pH крові й показників стану бікарбонатної буферної системи. Серед сучасних методів оцінки КОС найбільше поширення отримали аналітичні: еквілібраційний (метод Аструпа) і використання селективних Pco_{2}- і H^{+}-електродів.

Приклад контрольних тестів

1. Основні іони позаклітинної рідини:
а) Na^+, Cl^-;
б) Na^+, K^+;
в) K^+,Cl^-;
г) HCO_3^-, Mg^{2+}

2. Осмолярність усіх водних порожнин організму (у середньому):
а) 280 мосм/л;
б) 290 мосм/л;
в) 300 мосм/л;
г) 310 мосм/л.

3. Основні іони внутрішньо-клітинної рідини:
а) Na^+, Cl^-;
б) Na^+, K^+;
в) K^+, Mg^{2+} ;
г) HCO_3^-, Mg^{2+}.

4. Іони, що визначають осмолярність плазми:
а) K^+ ;
б) Na^+ ;
в) Mg^{2+} ;
г) Ca^{2+}.

5. Найважливіші органи у регуляції водно-сольового обміну:
а) нирки;
б) печінка;
в) серце;
г) легені.

6. Чинник, що зумовлює позитивний водний баланс:
а) перевищення надходження води над її виділенням;
б) перевищення виділення води над її надходженням;
в) однакова кількість надходження та виділення води;
г) немає правильної відповіді.

7. Кількість типів дегідратації:
а) 2;
б) 3;
в) 4;
г) 5.

8. Значення осмолярності за наявності симптомів дегідратації у випадку гіперосмолярної коми:
а) понад 310 мосм/л;
б) понад 320 мосм/л;
в) понад 330 мосм/л;
г) понад 340 мосм/л.

9. Обсяг втрати води, що спричиняє розвиток важкої дегідратації:
а) 1–2 %;
б) 3–6 %;
в) 7–14 %;
г) немає правильної відповіді.

10. Ознаки гіпергідрії:
а) збільшення кількості рідини в міжклітинному просторі;
б) зменшення кількості рідини в міжклітинному просторі;
в) збільшення кількості води в усіх порожнинах;
г) зменшення кількості води в усіх порожнинах.

2. ОСНОВИ ПАТОХІМІЇ БІЛКІВ КРОВІ

Усі білки є високомолекулярні поліпептиди, що складаються з різних амінокислотних залишків. Розрізняють великі поліпептиди та білки із молекулярною масою 8000–10000 Да. Характер поліпептидного ланцюга визначає структуру білка (первинну, вторинну, третинну й четвертинну). Форма білків залежить від способу компактного укладання поліпептидних ланцюгів. **Глобулярні білки** мають компактну упаковку поліпептидного ланцюга у вигляді кулі (інсулін, альбуміни й глобуліни плазми, багато ферментів). Для **фібрилярних білків** характерна наявність пучків поліпептидних ланцюгів, спірально з'єднаних один із одним і сполучених між собою поперечними ковалентними або водневими зв'язками (кератин, міозин, колаген і фібрин).

Білки відіграють вирішальну роль у процесах життєдіяльності організму, оскільки завдяки варіабельності структури можуть виконувати найрізноманітніші функції (структурну, транспортну, захисну, каталітичну тощо). Усі білки умовно розподіляють на два класи:

1) **прості**, які складаються тільки з амінокислотних залишків (альбуміни, глобуліни, проламіни, гістони, склеропротеїди);

2) **складні**, що мають у своєму складі як амінокислоти, так і інші органічні або неорганічні сполуки (фосфопротеїди, ліпопротеїди, хромопротеїди, нуклеопротеїди, глікопротеїди, металопротеїди).

В організм людини білки потрапляють із їжею. У травному тракті вони зазнають впливу протеолітичних ферментів (табл. 4).

Таблиця 4

Протеолітичні ферменти травного тракту

Джерело	Фермент	Примітка
Шлунковий сік (pH 1,3–2)	Пепсин	Розщеплює пептидні зв'язки переважно за карбоксильними групами тирозину, феніл-аланіну, триптофану
	Ренін	Пепсиноподібний фермент
	Гастриксин	
Панкреатичний (pH 7,2–7,9)	Трипсин	Розщеплює за лізином чи аргініном
	Хімотрипсин	Розщеплює за фенілаланіном, тирозином, триптофаном.
	Колагеназа, еластаза, карбоксипептидаза	Пептидази
Кишковий (pH 7,2–7,9)	Амінопептидаза Ентерокіназа, Три-, дипептидази Проліназа	Пептидази

Білки розщеплюються на окремі амінокислоти, які всмоктуються із кишок у кров і використовуються організмом із різними цілями (синтез видоспецифічних білків – структурних, гормонів, ферментів; синтез специфічних нітроґеновмісних сполук – нуклеотидів, креатину, сечової кислоти).

Перенесення амінокислот через клітинні мембрани відбувається за допомогою активної транспортної системи, у якій головну роль відіграє мембранозв'язаний глікопротеїд – γ-глутамілтранспептидаза. Також щодня утворюється близько 20 г амінокислот за рахунок розпаду власних білків. Для нормального синтезу білків необхідні не тільки визначена кількість амінокислот, але і їх певний склад. Оскільки не всі амінокислоти синтезуються в організмі людини, частина із них має надходити із їжею (табл. 5).

Таблиця 5

Замінні й незамінні амінокислоти

Замінні	Незамінні
Аланін	Аргінін
Аспарагін	Гістидин
Аспарагінова кислота	Лейцин
Глютамін	Валін
Глютамінова кислота	Лейцин
Гліцин	Ізолейцин
Пролін	Метіонін
Серин	Треонін
Тирозин	Триптофан
Цистеїн (цистін)	Фенілаланін

Депонування амінокислот в організмі не відбувається, тому нормальний обмін характеризується рівновагою між швидкістю синтезу й розпадом білків, оцінити яке можна за кількістю нітроґену, уведеного з білками їжі та виведеного за добу із сечею. Для організму, що формується, притаманний позитивний нітроґенний баланс, оскільки синтез білка переважає над розпадом (нітроґену надійшло більше, ніж виділилося). Негативний нітроґенний баланс характеризується інтенсивним розпадом білків (у період інфекційних захворювань, у разі опіків, голодування і т.д.).

Амінокислоти, які не використовувалися для синтезу білків, зазнають перетворень для поповнення енергетичних запасів організму (дезамінування, трансамінування, декарбоксилювання).

У клінічній діагностиці значний інтерес становить дослідження білків у сироватці крові й сечі.

У сироватці крові міститься суміш білків різної структури, що виконують різні функції. Концентрація білків у крові залежить як від співвідношення синтезу і розпаду, так і співвідношення вмісту білків і води в кровоносній

системі. Отже, зміна концентрації білків у сироватці крові не обов'язково свідчить про порушення білкового метаболізму.

Синтез. Значна частина білків сироватки крові синтезується в гепатоцитах, а білки комплементу – як у печінці, так і в макрофагах. Імуноглобуліни синтезують тільки В-клітини імунної системи.

Катаболізм. Більшість білків плазми захоплюються в результаті піноцитозу в ендотеліальних клітинах, а також мононуклеарними фагоцитами і там розщеплюються. Низькомолекулярні білки здатні пасивно проходити через ниркоподібні клубочки й кишкову стінку. Потім частина із них реабсорбується, а інші розщеплюються і виводяться із сечею і калом.

Білки сироватки крові виконують різні функції:

1) захисну. Імуноглобуліни, білки комплементу, білки «гострої фази» відіграють важливу роль у захисті організму під час багатьох запальних процесів;

2) транспортну. Альбумін і специфічні зв'язувальні білки (гаптоглобін, церулоплазмін, трансферин тощо) виконують не тільки транспортну функцію, поєднуючи багато сполук (гормони, біологічно активні пептиди, білірубін, важкі метали, медикаменти), а й контролюють їх активність. Білок-зв'язані сполуки найчастіше перебувають у неактивному стані;

3) контролювальну (контроль розподілу міжклітинної рідини). Розподіл рідини між внутрішньо- і міжсудинними частинами забезпечується за рахунок колоїдно-осмотичного ефекту білків плазми, особливо альбуміну;

4) регуляторну. Пептидних гормонів і чинників згортання крові дуже мало, але вони виконують фізіологічно важливі функції. Тільки деякі білки-ферменти циркулюють у крові в активній формі, більшість із них потрапляють у кров під час лізису клітин.

Перераховані функції не вичерпують увесь їх спектр, характерний для білків сироватки крові. Функції багатьох білків досі ще повністю не розкрито.

Із діагностичною метою визначають як загальний вміст білків у сироватці крові й сечі, так і вміст специфічних. Для визначення загального вмісту білків застосовують нінгідринову реакцію, метод Лоурі, метод Бредфорда і їх модифікації. Для дослідження конкретних білків послуговуються різними типами електрофорезів: горизонтальним електрофорезом в агарозі, на ацетатцелюлозі, папері, вертикальним електрофорезом у ПААГ, імуноелектрофорезом; радіоімунним аналізом (РІА), імуноферментним аналізом (ІФА), турбідіметричним і нефелометричним методом, а також застосовують специфічні реакції із барвниками (метилоранжем, бромкрезоловим зеленим, бромкрезоловим пурпурним, бромфеноловим блакитним).

Для оцінки вмісту загального білка в сироватці крові вживають такі поняття: «нормопротеїнемія», «гіпопротеїнемія» і «гіперпротеїнемія». Однак зміни його загального вмісту можуть мати як абсолютний, так і відносний характер. Останній зазвичай фіксують у разі зміни об'єму крові. Для того щоб відрізнити абсолютні зміни вмісту білка в плазмі від відносних, необхідно

встановити об’єм плазми або визначити гематокрит. Орієнтовні дані можна одержати, підрахувавши кількість еритроцитів і вимірявши рівень гемоглобіну.

Гіпопротеїнемія – поширена форма патології білків плазми крові. Вона може розвиватися внаслідок порушення синтезу білків у тканинах або втрати білка організмом. Найчастіше гіпопротеїнемічний синдром розвивається внаслідок:

1) недостатнього надходження білка із їжею в результаті голодування, обмеження їжі в курців, алкоголіків, психічно хворих; порушень функції шлунково-кишкового тракту (виразкові хвороби, стеноз пілоруса, пухлини стравоходу та ін.); недостатності перетравлення і всмоктування харчових білків у випадку диспепсії, дизентерії, гастроентеритів;

2) порушення синтезу білків у печінці, спричиненого дефіцитом ферментів, захворюваннями печінки (токсичні, гострі й хронічні гепатити, цирози, жирова дистрофія);

3) втрати білка організмом у випадку гострих і хронічних кровотеч, надмірно збільшеної проникності капілярних стінок, поширених ексудатів, набряків, хронічних захворювань нирок (особливо у випадку нефрозів, що супроводжуються порушенням реабсорбції білка в канальцях);

4) дефектопротеїнемії (анальбумінемія, недостатність церуплазміну).

Також гіпопротеїнемічний синдром фіксують у жінок у період лактації та на останніх місяців вагітності.

Зменшення кількості білка в плазмі крові до 50 г/л і нижче призводить до зміни онкотичного тиску крові, що, у свою чергу, спричиняє гіпопротеїнемічні набряки тканин.

Гіперпротеїнемія – явище порівняно рідкісне. Короткочасна відносна гіперпротеїнемія розвивається внаслідок згущення крові через втрату рідини у випадку профузних проносів, посиленого потовиділення, нестримного блювання, нецукрового діабету, холери, непрохідності кишечнику, генералізованого перитоніту, важких опіків.

Незначну абсолютну гіперпротеїнемію фіксують у випадку інфекційного або токсичного подразнення ретикулоендотеліальної системи, а також захворювань крові (внаслідок збільшення вмісту гамаглобулінів), злоякісних процесів із метастазами, пневмонії, хронічних інфекцій, колагенозів. Збільшення вмісту загального білка крові можливе за рахунок появи «патологічних» білків (наприклад, парапротеїнів).

Гіпопротеїнемія майже завжди пов’язана із гіпоальбумінемією, а гіперпротеїнемія – із гіперглобулінемією.

Важливе діагностичне значення має з’ясування кількісного співвідношення між окремими фракціями сироватки крові. Їх вивчення дозволяє диференціювати захворювання навіть тоді, коли вміст загального білка в сироватці незмінний.

Порушення нормального співвідношення фракцій білків плазми виявляють у випадку багатьох захворювань. Зміни окремих фракцій ніколи не бувають однозначними, оскільки хворі розрізняються за віком, вагою, будовою

тіла, а також за супутніми захворюваннями й реактивністю. Диспротеїнемія має значну динаміку, пов'язану із фазою розвитку процесу, його тривалістю, методом виявлення та інтенсивністю уживаних терапевтичних заходів.

Характеристика протеїнограм не може ґрунтуватися тільки на середніх величинах, її потрібно розглядати в динаміці.

Останнім часом серед усіх типів фракціонування білків найчастіше застосовують електрофорез на ацетатцелюлозі або агарозному гелі. Для одержання чіткої електрофореграми досить лише 0,1–0,3 мкл сироватки крові. Під час електрофорезу білки сироватки крові розподіляються згідно з електричним зарядом на п'ять основних фракцій – альбумін, α1, α2, β і γ-глобуліни. Зона альбуміну найбільш інтенсивно виражена і відображає концентрацію одного білка – альбуміну сироватки людини. До α1-фракції входять декілька білків, які мають однакову електрофоретичну рухливість (кислий глікопротеїд, антитрипсин, ліпопротеїди високої густини, церулоплазмін). Фракція α2-глобулінів містить в основному α2-макроглобулін і гаптоглобін. Фракція β-глобулінів часто розподіляється на дві зони – β1, що містить переважно трансферин, і β2 – С3 фракцію комплементу. Фракція γ-глобулінів містить усі імуноглобуліни (деякі можуть також перебувати в α2 і β-зонах). Якщо для дослідження використано плазму крові то у зоні β–γ -глобулінів буде додатково ідентифіковано фібриноген (рис. 4).

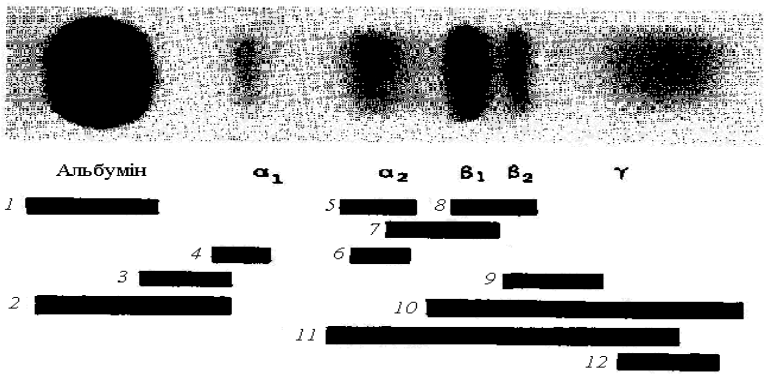


Рис. 4. Електрофореграма нормальної сироватки крові людини:

1 – альбумін; *2* – α-ліпопротеїд; *3* – α1-кислий глікопротеїд; *4* – α1-антитрипсин; *5* – α2-макроглобулін; *6* – гаптоглобін; *7* – β-ліпопротеїд; *8* – трансферин; *9* – С3 комплемент; *10* – IgG; *11* – IgA; *12* – IgM

Зменшення або збільшення окремих білкових фракцій, що змінюють профіль електрофореграм сироватки крові, дозволяє виділити декілька типів досить характерних змін білкового профілю за різних захворювань (рис. 5).

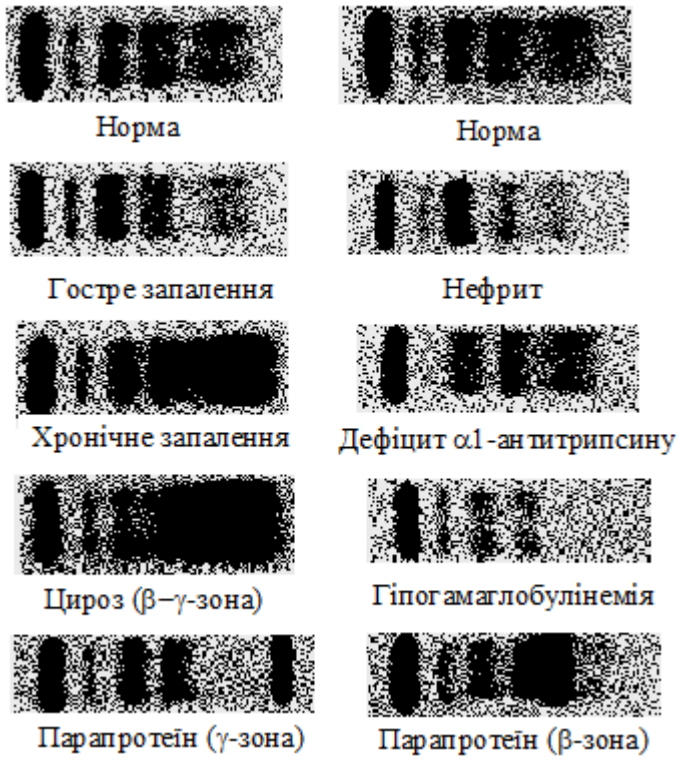


Рис. 5. Електрофореграми білків плазми й сечі

Досліджуючи електрофореграми, завжди потрібно зважати на характер зміни спектра білків порівняно з аналогічним процесом у сироватці крові здорової людини (враховуючи стать, вік). У випадку гіпопротеїнемії або гіперпротеїнемії електрофореграми можуть відрізнятися від норми тільки кількісно паралельно у всіх фракціях. Однак для діагностики більший інтерес становить дослідження співвідношення фракцій білків сироватки крові за різних патологічних станів. З огляду на це виділяють різні типи електрофореграм білків сироватки крові (протеїнограм), характерні для певних захворювань:

1) електрофореграма, характерна для гострого запального процесу. Притаманні значне збільшенням вмісту альбумінів і більша виразність фракцій α1- і α2- глобулінів, спричинені активацією синтезу так званих білків «гострої фази»; на пізніх стадіях захворювання наявне збільшення рівня γ-глобулінів. Цей тип протеїнограм властивий початковим стадіям пневмоній, гострим поліартритам, ексудативному туберкульозу легень, гострим інфекційним захворюванням, сепсису, поширеному інфаркту міокарда;

2) характерна для хронічного запалення. Зростання вмісту імуноглобулінів у вигляді дифузно збільшеної зони α-глобулінів. У випадку збереження гострої запальної реакції – збільшення фракції α1 і α2. Даний тип протеїнограм відповідає пізнім стадіям пневмоній, хронічного туберкульозу легень, хронічного ендокардиту, холециститу і пієліту;

3) притаманна нефротичному синдрому. Білковий спектр залежить від ступеня ураження ниркових канальців. На ранніх стадіях захворювання може відбуватися тільки зниження рівня альбумінів, хоча для пізніх стадій

характерне зниження як альбуміну, так і α1- і β-глобулінів і різке збільшення вмісту α2-глобулінів (за рахунок зростання концентрації α2-макроглобуліну); рівень γ-глобулінів зазвичай нормальний. Однак на пізніх стадіях захворювання може бути нормальний або підвищений вміст γ-глобулінів;

4) властива цирозу печінки. Наявне суттєве зниження вмісту альбуміну і білків α1-фракції за значного збільшення γ-глобулінів. Даний тип протеїнограм властивий як для цирозу печінки, так і для важких форм туберкульозу легень, деяких форм хронічного поліартриту, колагенозів;

5) характерна для механічної жовтяниці. Має місце зниження рівня альбумінів і помірне збільшення змісту α2-, β- і γ-глобулінів. Цей різновид протеїнограм властивий обтураційній жовтяниці, а також жовтяницям, пов'язаним із розвитком раку жовчовивідних шляхів і голівки підшлункової залози;

6) притаманна гепатитам. Відбувається помірне зниження вмісту альбуміну й збільшення рівня α-глобулінів і менш виражене – γ-глобулінів. Даний тип протеїнограм має місце у випадку токсичного пошкодження печінки, гепатиту, гемолітичних процесів, лейкемії, пухлин кровотворного і лімфатичного апаратів, деяких форм поліартриту, дерматозів;

7) характерна для злоякісних новоутворень. Притаманне різке зниження вмісту альбумінів за значного збільшення всіх глобулінових фракцій. Найбільше збільшується фракція γ-глобулінів. Ці протеїнограми супроводжують метастазні новоутворення із різною локалізацією первинної пухлини;

8) притаманна γ-глобуліновим плазмоцитам. Вирізняється значним зменшенням вмісту альбумінів, α2- і β-глобулінів за одночасного збільшення концентрації γ-глобулінів. Типова для γ-плазмацитом, макроглобулінемії і деяких ретикульозів;

9) властива β-глобуліновим плазмоцитам. Наявне зменшення вмісту альбуміну й більшості білків глобулінових фракцій. Тільки фракція β-глобулінів зазнає різкого вибіркового збільшення. Даний тип протеїнограм властивий β1-плазмоцитомам, β1-плазмоклітинній лейкемії та макроглобулінемії Вальденштейна.

Є і інші класифікації протеїнограм. Так, Сенектр (1974), вивчаючи білковий спектр у клініці нервових хвороб, розподілив усі електрофореграми на 5 основних типів: нормальний, транссудативний, запальний, дегенеративний і γ-тип, що відповідає певним групам неврологічних захворювань.

Проаналізувавши перелічені типи протеїнограм, можна зробити висновок, що найбільш виражені диспротеїнемії мають місце у випадку ураження органів або систем, у яких відбувається синтез білків плазми крові.

Досліджуючи фракції білків сироватки крові, потрібно звернути увагу на окремі білки, які утворюють дані фракції. Розглянемо найбільш вивчені серед них.

Альбумін сироватки крові людини становить понад половину всіх білків сироватки крові (35–45 г/л). Цей невеликий білок, молекулярна маса якого 65 кДа, синтезується в печінці. Період напівжиття для альбуміну – близько 20 днів. Приблизно 60 % альбуміну міжклітинної рідини розміщено у великих судинах. Однак його концентрація в малих судинах набагато вища , що пов'язано із відносною непроникністю кровоносних стінок. Даний градієнт концентрації відіграє важливу роль у підтримці постійного об'єму крові. Завдяки значній концентрації в сироватці, високій гідрофільності й невеликим розмірам молекули альбумін виконує важливу функцію у підтримці колоїдно-осмотичного тиску крові, регуляції водного обміну між кров'ю і міжтканинним простором. У разі зменшення вмісту альбуміну нижче 30 г/л онкотичний тиск білків плазми знижується і вода переходить із плазми крові в позаклітинний простір.

Даний білок, крім підтримки онкотичного тиску, виконує дуже широкий спектр функцій: живлення, транспортування кальцію, вуглеводів, ліпідів, гормонів, пігментів, мінеральних речовин. Альбумін має різні центри зв'язування. Його насичення одним лігандом не заважає іншим.

Лікарські препарати – пеніцилін, сульфаніламіди, аспірин та ін., утворюючи комплекси з альбуміном, утримуються в плазмі крові більш тривалий час.

Виділяють декілька спадкових змін у метаболізмі альбуміну. **Бісальбумінемія** характеризується синтезом двох типів альбуміну і, як правило, не має клінічних проявів. Для **анальбумінемії** притаманна відсутність білка, спричинена дефіцитом синтезу. Клінічні прояви середньої тяжкості – набряклість, підвищення холестерину, фосфогліцеридів, ліпопротеїдів.

Гіперальбумінемія розвивається дуже рідко й переважно спричиняється дегідратацією.

Найчастіше виявляють **гіпоальбумінемію.** У разі гіпоальбумінемії аліментарного походження зменшується загальний вміст білка переважно за рахунок альбумінів, використовуваних як пластичний матеріал, а також унаслідок порушення синтезу. Зниження концентрації альбуміну супроводжує зменшення маси тіла й може бути раннім діагностичним симптомом початку захворювання. Найбільш яскраво виражені гіпопротеїнемії, спричинені гіпоальбумінемією, проявляються у випадку захворюваннь печінки (тривалі механічні жовтяниці, цирози, токсичні гепатити та ін.). Гіпоальбумінемію виявляють також у випадку хронічних захворювань нирок із нефротичним компонентом, крововтрат, опіків, серцевої недостатності, гнійних процесів, накопичення ексудатів, вагітності.

Гіпоальбумінемія клінічно супроводжується набряклістю тканин, гіпокальціємією. Різке зниження концентрації альбуміну спричиняє зниження зв'язуванної активності, що призводить до збільшення вмісту в крові вільних жирних кислот, білірубіну, гормонів і т.д., унаслідок чого порушується загальний метаболізм.

Більшість білків α-глобулінової фракції – білки гострої фази. Їх концентрація зростає в період гострого захворювання або у випадку загострення хронічних процесів. Білки гострої фази синтезуються в печінці у відповідь на пептидні медіатори, такі як інтерлейкін-1, які вивільняються у випадку запалення клітини.

С-реактивний білок – один із представників білків гострої фази – отримав свою назву у зв'язку зі здатністю преципітувати із С-полісахаридами пневмококів. Даний білок відсутній у сироватці здорових людей, однак з'являється у разі розвитку багатьох патологічних процесів. Він сполучає полісахариди або фосфоліпіди бактерій у пошкоджених тканинах і активує систему комплементу, яка контролює хемотаксис фагоцитів і лізис клітин.

Визначення С-реактивного білка має важливе діагностичне значення в гострій фазі ревматизму, у випадку пневмо-, стрепто- й стафілококової інфекцій, колагенозів, новоутворень, інфаркта міокарду.

Крім С-реактивного білка в гострий період захворювання виявляють α1-кислий глікопротеїд, α1-антитрипсин, α2-макроглобулін, церулоплазмін, гаптоглобін.

α1-Антитрипсин має здатність гальмувати дію протеаз. Він відіграє важливу роль відіграє антитрипсин у контролі протеолітичної активності ферментів фагоцитів. Є близько 30 генетичних варіантів антитрипсину, які успадковуються як аутосомні кодомінантні алелі. Найбільш вивчений алель – null, у випадку його наявності даний білок не синтезується і алель Z, за наявності якого білок акумулюється в печінці й не може секретуватися після синтезу. У разі дефіциту антитрипсину безконтрольна активність фагоцитних протеаз у легенях руйнує еластичність тканини, призводячи до емфіземи. Клінічна картина погіршується в разі паління або наявності інфекції.

Гаптоглобін сполучає гемоглобін, що вивільняється в результаті гемолізу еритроцитів, і перешкоджає появі його у сечі. Він циркулює в крові в одній із трьох генетично детермінованих формах, але в будь-якому випадку його молекула складається з двох типів субодиниць (α-субодиниця містить тільки амінокислоти, β – багата на вуглеводи). Концентрація гаптоглобіну збільшується під час запальних процесів унаслідок лізису еритроцитів.

У складі α-глобулінової фракції у хворих із первинним гематоцелюлярним раком печінки і тератобластомою яєчника з'являється **альфа-фетопротеїн (АФП).** Даний білок належить до групи ембріональних білків, молекулярна маса – 70 кДа, поліпептидний ланцюг схожий на ланцюг альбуміну сироватки крові. Його синтез починається в ембріональний період у жовтковому мішку. Із розвитком ембріона синтез АФП переміщається в ембріональну печінку. У його сироватці він міститься в кількості 3–4 мг/мл. До моменту народження дитини концентрація його різко знижується до 1–10 мкг/мл, після народження він зникає до кінця першого місяця життя. У дорослих АФП наявний лише в слідових кількостях – 1 мкг/ 100 мл. У процесі

формування пухлини клітини проходять стадії раннього онтогенезу, у результаті чого кількість АФП збільшується.

До складу фракції β-глобулінів входять ліпопротеїди, фібриноген, плазміноген, трансферин, β2-мікроглобулін.

β2-Мікроглобулін – білок із молекулярною масою 11,8 кДа, що легко проходить через гломерулярну мембрану й реадсорбується в канальцях. Його концентрація даного білка в крові становить 2,4 мг/л, із сечею виділяється приблизно 130 мкг/л. Визначення β2-мікроглобуліну необхідне для ранньої діагностики вагітності, токсикозу вагітних, хоринепітеліоми. Його збільшення відбувається у випадку злоякісних захворювань, системного червоного вовчака, ревматоїдного артриту, інфаркта міокарда, значних опіках. Найбільш важливе визначення β2-мікроглобуліну для виявлення раннього захворювання нирок, диференціальної діагностики канальцевої та клубочкоподібної протеїнурії, оцінки стану нирок у випадку діабету.

Вагому роль у діагностиці відіграють **білки системи комплементу.** Їх синтезують макрофаги або гепатоцити і з огляду на наявність інгібіторів у плазмі крові вони зазвичай циркулюють у неактивній формі. Послідовна активація та утилізація білків комплементу під час запальних процесів призводить до різкого зниження їх рівня в плазмі крові. Продукти активації збуджують фагоцити в місці запалення (хемотаксис) і внаслідок збільшення проникності капілярних стінок як для клітинних, так і хімічних компонентів дозволяють їм досягнути запаленої клітини; разом із імуноглобулінами вони обволікають і руйнують чужі клітини. Клінічно найбільш важливим є С3 білок комплементу, що активує хемотаксис. Є декілька шляхів активації С3 (рис. 6).

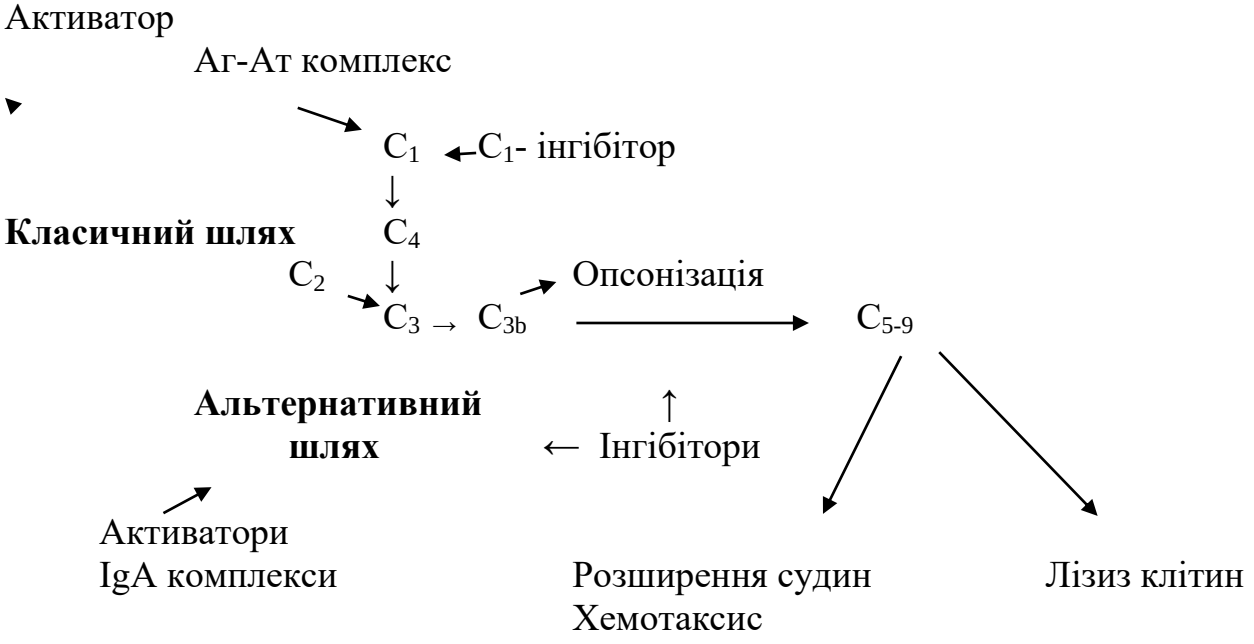


Рис. 6. Спрощений шлях активації комплементу

Зниження рівня білків системи комплементу фіксують у випадку комплексних імунних захворювань, гострих запальних процесів. До складу фракції γ-глобулінів входить основна маса антитіл (імуноглобулінів), які забезпечують захисну реакцію організму. Більш детально структуру і функції імуноглобулінів розглянуто в курсі «Імунологія».

Усі імуноглобуліни синтезують В-клітини імунної системи і вони мають чотири поліпептидні ланцюги, з'єднані дисульфідними зв'язками. У кожній молекулі виділяють два важкі ланцюги (Н) і два легкі (L). На сьогодні відомо п'ять класів імуноглобулінів: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. Особливості кожного класу обумовлені структурними й антигенними властивостями важких (Н) ланцюгів g, a, m, d, e. Існують два легкі ланцюги – k і l, причому в одній молекулі може бути як один тип, так і обидва відразу. Кожна молекула імуноглобуліну має варіабельний $F(ab)_2$-фрагмент і константний Fc- фрагмент. Крім того, деякі імуноглобуліни здатні утворювати олігомерні молекули, які складаються з декількох повторюваних структурних одиниць. У зв'язку з різницею в молекулярній масі імуноглобуліни мають різний коефіцієнт седиментації (S). Найважливіші особливості структури (рис. 7), властивості та функції імуноглобулінів наведено нижче (табл. 6).

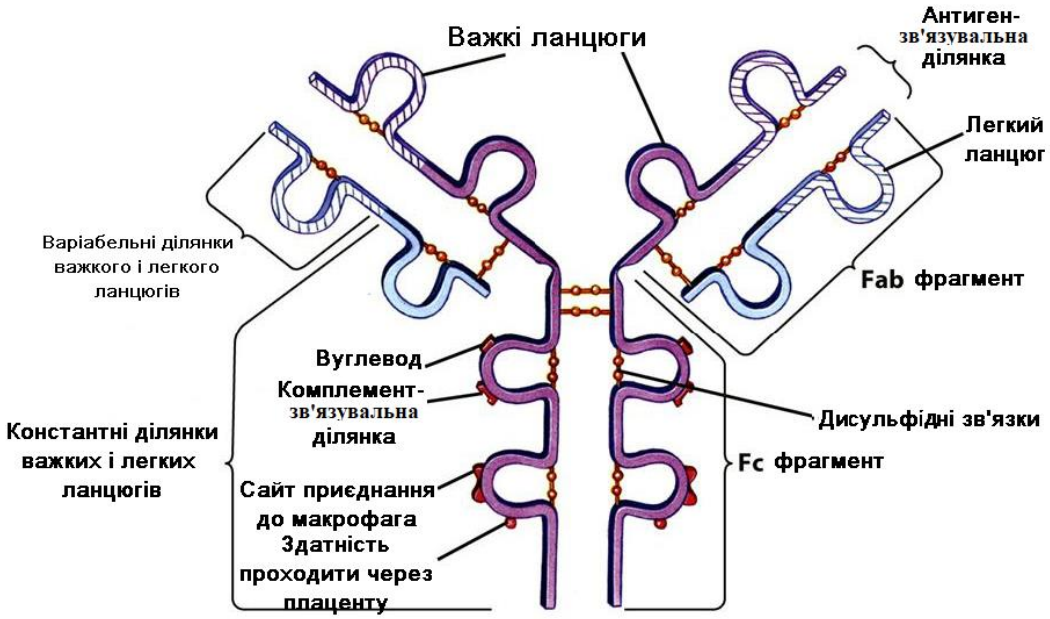


Рис. 7. Схема будови молекули імуноглобуліну

Будь-яке природжене або набуте ураження імунної системи призводить до порушення її функцій і розвитку синдромів імунної недостатності. Допустима межа фізіологічної **гіпогамаглобулінемії** – 3,5–4,0 г/л.

Найчастіше гіпогамаглобулінемія є наслідок інших захворювань, первинний імунодефіцит виявляють досить рідко. На сьогодні описано значну кількість синдромів імунодефіциту. Для дітей характерна вроджена **агамаглобулінемія**, тому вони схильні до бактеріальних інфекцій зі злоякісним перебігом.

Таблиця 6

Властивості й функції імуноглобулінів плазми крові людини

Клас	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Маса, Д	150 000	160 000, 320000 (димер)	900 000	200 000	185 000
Коефіцієнт седиментації, S	6,6	6,25–10,9	18,0–19,0	7,86–7,92	6,2–7,0
Н-ланцюги	G	a	m	E	d
Підкласи (Н)	g1, g2, g3, g4	a1, a2	m1, m2	-	-
L-ланцюги	K або l	k або l	k або l	k або l	k або l
Молекулярна формула	IgG(k) 2g2k IgG(l) 2g2l	IgA(k) (2a2k)1-3 IgA(l) (2a2l)1-3	IgM(k) (2m2k)5 IgM(l) (2m2l)5	IgE(k) 2e2k IgE(l)2e2l	IgD(k) 2d2k IgD(l)2d2l
Частка від усіх Ig (%)	73	19	7	0,001	1
Концентрація, г/л (у дорослої людини)	8,00–16,00	1,40–3,50	0,50–2,0	0,0003	0–0,14
Досягнення дорослого рівня	у 3–5 років	15 років	9 міс.	15 років (?)	15 років (?)
Активація комплементу	Є	Є	Є	Немає	Немає
Плацентарний транспорт	Є	Немає	Немає	Немає	Немає
Функції	Захист поза-судинних тканин Повторна відповідь на антиген	Захист поверхні тіла як секреція IgA(11S)	Захист від кровотечі Первинна відповідь на антиген Лізис бактерій	Гіперчут-ливі реакції	Не відомі

Особливо поширені інфекції дихальних шляхів, отити, септичні стани. Однак потрібно зазначити, що новонародженим властивий **тимчасовий імуноглобуліновий дефіцит**, оскільки до народження рівень імуноглобулінів підтримується за рахунок IgG матері, що транспортуються через плаценту.

Тому перші 3–6 міс. життя дитини характеризуються низьким рівнем імуноглобулінів до нормалізації ендогенного синтезу даних білків.

Досить часто зустрічається **природжений дефіцит IgA** в плазмі, слині та інших секретах (1 випадок на 500 осіб), але здебільшого він клінічно не проявляється. Найбільш серйозні наслідки клінічно властиві для **інфантильної статевозалежної агамаглобулінемії** (хвороби Брутона), яка проявляється тільки у чоловіків і характеризується повною відсутністю В клітин і циркулюючих імуноглобулінів із нормальним функціонуванням Т клітин.

Повторні гіпогамаглобулінемії розвиваються внаслідок ураження імунної системи у випадку захворювання нирок, травного тракту, опіків, хронічних кровотеч, гнійних ран, терапевтичного ураження клітин імунної системи, спричинених, у свою чергу, рентгенівським і гамма-випромінюванням, лікуванням цитостатиками, імунодепресантами, глюкокортикоїдами; а також у разі гальмування імунореактивності тканини токсичними й інфекційними агентами; злоякісного ураження лімфоплазмоцитарної системи (мієломи, лімфогрануломатози, лімфолейкози).

Гіпергамаглобулінемії розвиваються у випадку всіх імунологічних реакцій, що супроводжуються посиленим синтезом глобулінів (переважно IgG), і залежать від характеру антигенів, які активують синтез імуноглобулінів.

Значний інтерес становить дослідження **парапротеїнів –** патологічних імуноглобулінів, які в нормі не ідентифікуються в сироватці крові. Вони секретуються пухлинними клітинами системи В-лімфоцитів (мієломна хвороба, макроглобулінемія Вальденстрема, хвороби важких ланцюгів) і за структурою схожі на нормальні імуноглобуліни, однак їх відмінною ознакою є гомогенність. Парапротеїни – продукт одного малігнізованого клону імунокомпетентних клітин, що інтенсивно розмножується. Більшості парапротеїнів непритаманна активність антитіл. На сьогодні існує клінічна класифікація парапротеїнемій, що диференцюєє злоякісні й доброякісні парапротеїнемії.

Білки Бенса Джонса. Найчастіше ідентифікують у сечі хворих із пухлинами В клітин імунної системи. Це моноклональні легкі ланцюги або їх фрагменти. З огляду на відносно низьку молекулярну масу (20–40 кДа) легко фільтруються нирковими клубочками і накопичуються в сироватці крові тільки у разі їх полімеризації або порушення клубочкової фільтрації. Вони можуть уражати ниркоподібні канальці й формувати великі кластери, продукуючи мієлому нирок. Співіснування парапротеїнів, імунного паралічу (гальмування синтезу імуноглобулінів моноклональною проліферацією) і білків Бенса Джонса найчастіше свідчить про малігнізацію В-клітин імунної системи.

Серед імуноглобулінового сімейства сироватки крові виділяють також **кріоглобуліни –** групу білків, яким властива гелефікація (преципітація у разі охолодження). Клінічні прояви кріоглобулінемії залежать від температурного порогу й фізичної форми білкових преципітатів – у вигляді кристалів, гелю, білого аморфного осаду. У різних хворих температура, за якої цей процес

починається, різна. Установлено, що у випадку преципітації за температури, нижчої 15°С, кріоглобулінемія проходить без симптомів. Якщо даний поріг вищий, можуть розвиватися важкі циркуляторні розлади, пов'язані із тромбозами (синдром Рейно, кропивниця, гангрена кінцівок, кульгавість). Наявність кріоглобулінів гальмує реакцію осаду еритроцитів, електрофорезу. Для виявлення кріоглобулінів сироватку хворого залишають у холодильнику на 12 год за температури 4°С.

Протеїнурії – основний синдром, характерний для всіх захворювань нирок (гломерулонефрити, нефротичний синдром). За фізіологічних умов через клубочки проходить значна кількість білків із невеликою молекулярною масою. За добу із сечею виводиться близько 80 мг білка. Основна його маса, що фільтрується, зазнає реабсорбції в проксимальних канальцях. Крім білків плазми в сечу потрапляють білки із верхніх і нижніх сечових шляхів.

Причиною протеїнурії можуть бути різні зміни в структурі нирок і фільтраційній здатності. Патологічні протеїнурії фіксують у разі виведення із сечею до 200 мг білка за добу. Протеїнурії ниркоподібного походження в основному постійні й масивні.

Тимчасові протеїнурії розвиваються внаслідок стресів, травм, психічних розладів, лихоманкових станів, значного фізичного навантаження, серцево-судинних захворювань.

Приклад контрольних тестів

1. Значна частина білків крові синтезується:
а) у гепатоцитах;
б) макрофагах;
в) В-клітинах;
г) немає правильної відповіді.

2. Для визначення загального вмісту білків застосовують:
а) радіоімунний аналіз;
б) імуноелектрофорез;
в) метод Лоурі;
г) імуноферментний аналіз.

3. Загальна кількість основних білкових фракцій:
а) 3;
б) 4;
в) 5;
г) 6.

4. Фракція, до складу якої входять імуноглобуліни:
а) альбуміну;
б) α1;
в) β;
г) γ.

5. Кількість загального білка у плазмі:
а) 35–55 г/л;
б) 45–65 г/л;
в) 65–85 г/л;
г) 85–100 г/л.

6. Характерні ознаки анальбумінемії:
а) синтез двох типів альбуміну;
б) відсутність альбуміну внаслідок дефіциту синтезу;
в) зменшення загального вмісту білка переважно за рахунок альбумінів, використовуваних як пластичний матеріал;
г) немає правильної відповіді.

7. Гіпопротенімія розвивається внаслідок:
а) порушення синтезу білка в тканинах;
б) порушення гемодинаміки;
в) втрати рідини у випадку деградації;
г) згущення крові.

8. Фактор, що не спричиняє гіпоальбунемію:
а) збільшення втрати альбумінів через нирки;
б) порушення синтезу;
в) зменшення надходження амінокислот;
г) дегідратація.

9. Кількість білка, яка виводиться за добу із сечею у випадку протенурії:
а) 80 мг;
б) 120 мг;
в) 160 мг;
г) 200 мг.

10. Фракція, до складу якої входить трансфери:
а) альбуміну;
б) α1;
в) β;
г) γ.

3. НЕБІЛКОВІ НІТРОҐЕННІ КОМПОНЕНТИ

Небілковими нітроґенними компонентами називають речовини біологічної рідини, які містять нітроґен і залишаються в надосадовій рідині після осадження білків трихлороцтовою, фосфорномолібденовою або фосфорновольфрамовою кислотами. Таким чином, небілкові нітроґенні сполуки утворюють фракцію залишкового нітроґену. Основними її компонентами є аміак, сечовина, сечова кислота, креатин, креатинін, індикан, поліпептиди, амінокислоти та інші кінцеві продукти метаболізму нітроґеновмісних речовин (білків, нуклеїнових кислот, протопорфірину і т.д.)

У здорової людини значення залишкового нітроґену (ЗН) коливається в межах 14–28 мМ/л (табл. 7)

Таблиця 7

Вміст залишкового нітроґену і його компонентів у сироватці крові здорової людини

Компонент	Значення	Вміст (%)
Залишковий нітроґен	14–28 мМ/л	100
Сечовина	1,78–6,08 мМ/л	46–50
Сечова кислота	0,14–0,44 мМ/л	4
Креатин	0,102–0,408 мМ/л	5
Креатинін	0,044–0,088 мМ/л	2,5–7,5
Індикан	0,87–3,13 мкМ/л	0,5
Нітроґен амінокислот	0,020–0,050 г/л	до 25
Аміак (суцільна кров)	17–34 мкМ/л	–
Інші небілкові нітроґенні компоненти		13

Для одержання порівнюваних результатів необхідно визначитися із осаджувачем і застосовувати один і той же в межах серійних вимірювань. Так, у разі осадження білків вольфрамовою кислотою вони набувають найнижчих значень залишкового нитроґену, тому що при цьому осаджуються пептиди.

У здорової людини коливання величини залишкового нітроґену зумовлені деякими фізіологічними чинниками (вживання багатої на нітроґенні речовини їжі, харчування всухом’ятку, передпологовий стан та ін.). Найчастіше підвищення рівня ЗН понад 0,5 г/л позначають терміном «азотемія». Даний стан свідчить про порушення співвідношення між синтезом і виведенням продуктів нітроґенного метаболізму із організму. За характером азотемія може бути абсолютною і відносною:

Азотемія → абсолютна → ниркоподібна (ретенційна)
Азотемія → абсолютна → позаниркова (ретенційна)
Азотемія → абсолютна → позаниркова (продукційна)
Азотемія → відносна (дегідраційна)

Ретенційна азотемія розвивається внаслідок недостатнього виділення із сечею нітроґеновмісних речовин за нормального надходження їх у кров. Вона може бути ниркоподібною і позанирковою. У випадку ниркоподібної азотемії підвищення концентрації залишкового нітроґену у крові провокує порушення екскреторної функції нирок. Даний тип азотемії спостерігають у випадку гломерулонефритів, пієлонефритів, туберкульозу нирок, амілоїдно-зморщеної нирки. Різке підвищення ЗН у випадку ретенційної ниркоподібної азотемії найчастіше пов'язане зі збільшенням сечовини. Особливо високий вміст сечовини (49–81 мМ/л і вище) фіксують у випадку гострої ниркової недостатності. Унаслідок цього різко знижується виділення сечовини із сечею.

Позаниркову ретенційну азотемію спричиняють порушення кровообігу, зниження кров'яного тиску і зменшення ниркового кровообігу й відповідно зниження клубочкової фільтрації. Азотемія в даному випадку не досягає високих значень, вміст сечовини не перевищує в середньому 13 мМ/л.

Продукційну азотемію фіксують у разі надмірного надходження у кров продуктів розпаду тканинних білків. Функція нирок при цьому не порушена. Дана азотемія має місце у випадку лейкозу, поширених поранень, злоякісних пухлин, інфекцій, лікування глюкокортикоїдами. У фракціях ЗН переважають амінокислоти, аміак, пептиди, сечова кислота, креатинін і креатин.

Відносну азотемію виявляють у хворих, для яких характерні явища згущення крові у випадку профузних проносів, посиленого потовиділення та інших станів.

Зупинимося детальніше на деяких компонентах фракції залишкового нітроґену.

Сечовина – кінцевий продукт обміну білків і пуринових основ, діамід вугільної кислоти $_2HN\text{-}CO\text{-}NH_2$. Молекулярна маса – 60 Да, із них 28 Да припадає на два атоми нітроґену. Отже, за необхідності співвідношення концентрації ЗН із вмістом нітроґену сечовини концентрацію останньої потрібно поділити на 2,14 (60:28) Розчини сечовини нейтральні. Вона легко кристалізується, розчиняється у воді, спирті. У результаті впливу на неї лугів, сильних кислот, ферменту уреази утворюються аміак і вуглекислий газ.

Нормальний вміст сечовини в сироватці крові становить 1,78–6,08 мМ/л (3,57–12,1 мМ нітроґену сечовини/л), у сечі – 0,25–0,57 М/24ч. Сечовина є безпорогова речовина, уся її утворювана кількість фільтрується в просвіт проксимальних канальців, а потім частина (близько 35 %) реабсорбується у зворотному напрямку за рахунок реабсорбції води. Приблизно 75 % сечовини, що утворюється в печінці за добу, виділяється із сечею. Нітроґен сечовини становить 80–90 % загальної кількості нітроґену сечі (10–11 г)

Виявлено чіткий взаємозв'язок між продукуванням сечовини, її фільтрацією, реабсорбцією і виділенням із організму.

У клініці визначення концентрації сечовини набуло найбільшого значення для діагностики захворювань нирок і печінки. За кількістю сечовини, що затримується у крові (понад 8 мМ/л), можна швидше діагностувати

початкову стадію ниркової недостатності, ніж за величиною сумарного залишкового нітроґену, оскільки сечовина становить саме ту частину ЗН, яка найбільше затримується у крові у випадку погіршення функції нирок. До того ж визначення сечовини технічно простіше, ніж залишкового нітроґену.

Для визначення сечовини застосовують газометричні (гіпобромітні), калориметричні (ксантгідроловий, діацетилмонооксимний, гіпохлоритний) і ферментативний (уреазний) методи дослідження.

Із усього різноманіття методів визначення сечовини в біологічних рідинах уніфіковано такі:

1) експрес-метод із використанням реактивного паперу «Уреатест»;

2) поширений колориметричний метод, заснований на реакції Ферона – взаємодії сечовини й діацетилмонооксиму із утворенням забарвлених продуктів. Для підвищення чутливості та стабілізації кольору реактиву послуговуються низкою модифікацій методу із використанням різних речовин (триптофону, нітритів тощо);

3) найбільш специфічний метод – ферментативний із використанням кристалічного препарату урези.

Сечова кислота (2,6,8-тригідроксипурин) є кінцевий продукт обміну пуринових основ, що входять до складу нуклеопротеїдів. Сечова кислота зазнає подальшого метаболізму в організмі більшості ссавців, але не в людини, оскільки у неї відсутній фермент (алантоїназа), що розщеплює пуринове кільце. Сечова кислота – малорозчинна у воді речовина. У крові міститься мононатрієва сіль сечової кислоти в комплексі з білком. В організмі здорової людини концентрація солей сечової кислоти в біологічних рідинах наближається до межі розчинності. У нормі її концентрація в сироватці крові чоловіків становить 0,21–0,45 мМ/л, у жінок – 0,149–0,405 мМ/л. Добова сеча містить 1,49–4,46 мМ сечової кислоти.

Визначення концентрації сечової кислоти має особливе значення для діагностики початкових стадій ураження нирок і подагри. Однак потрібно враховувати, що порушення метаболізму сечової кислоти, яке призводить до гіперурикемії, може бути як первинним, так і вторинним.

Висока концентрація сечової кислоти є головний симптом **подагри (позаниркова гіперурикемія),** за якої збільшується синтез сечової кислоти, про що свідчить виділення великої кількості сечової кислоти із сечею із одночасною гіперурикемією. Нормальний вміст сечової кислоти в сечі, який має місце у випадку цього захворювання, не виключає активного її синтезу, оскільки частина даної речовини відкладається в тканинах. У крові хворих на подагру урати містяться в кількості, що перевершує теоретичну межу розчинності, тобто утворюється перенасичений розчин. Білки сироватки стабілізують такий розчин на тривалий час, однак будь-яке зниження pH середовища призводить до кристалізації сечової кислоти в тканинах. Зловживання алкоголем, отруєння солями важких металів, захворювання нирок зменшують екскрецію сечової кислоти і таким чином активують

гіперурикемію. Із віком тяжкість клінічних симптомів захворювання і частота приступів зростають. Сечова кислота у великих кількостях відкладається в тканинах, суглобових сумках, хрящах, сухожильних піхвах. Одночасно з гіперурикемією розвиваються важкі ураження нервової системи. Як правило, подагра характерна для чоловіків, хоча носієм рецесивної ознаки можуть бути і жінки.

В окремих випадках посилене утворення сечової кислоти пов'язане із порушенням механізму повторного використання пуринів. У деяких хворих, які страждають на подагру, має місце дефіцит ферменту фосфорибозилтрансферази, який призводить до блокування біосинтезу пуринів.

Первинна ниркова гіперурикемія характерна для хворих із ураженням клубочків нирки (гострий і хронічний нефрит, первинно і вторинно зморщена нирка). Вогнищеві нефрити і нефрози не спричиняють порушень виділення сечової кислоти.

Значну кількість сечової кислоти виявляють у крові й сечі у випадку патологічних станів, для яких характерний посилений розпад нуклеопротеїдів, – **вторинних гіперурикемій.** Причинами цього можуть бути:

1) певні гематологічні захворювання: мієлоїдна метаплазія, гемоглобінопатія, еритремія, перніціозна анемія, гемолітична жовтяниця, злоякісна анемія в стадії ремісії;

2) злоякісні захворювання: лейкоз, множинна мієлома, лімфома, лейкопенія, лейкемія після опромінення, наслідки терапії цитостатиками;

3) серцево-судинні захворювання: артеріальна гіпертонія, інфаркт міокарда, серцева недостатність; а також печінкова недостатність, діабет, голодування.

Крім того, вторинну гіперурикемію виявляють у осіб із ендокринними та обмінними захворюваннями. Часто гіперурикемія (30–50 %) наявна у хворих на псоріаз і саркоїдоз, у яких, як передбачають учені, підвищений обмін нуклеотидів і нуклеїнових кислот

Гіперурикемію провокують багато лікарських засобів, наприклад сечогінні препарати, піразикамід, саліцилати. Зниження вмісту сечової кислоти відбувається після приймання піперазину, каронаміду, пробенецилу, адренокортикотропного гормону (АКТГ) та ін.

Якісною реакцією на сечову кислоту є мурексидна проба, заснована на утворенні мурексиду – амонійної солі пурпурової кислоти червоного кольору.

Для кількісного дослідження концентрації сечової кислоти застосовують декілька груп методів:

1) колориметричні (реакція із фосфорновольфрамовою, арсеномолібденовою кислотами; із реактивом Фоліна; фенолгіпохлоритна). Недоліком даних реакцій є низька специфічність;

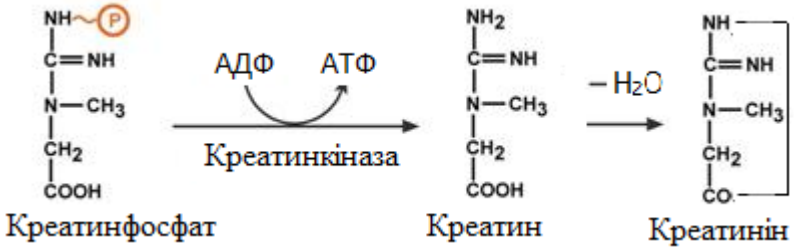
2) спектрофотометричні (сечова кислота має максимум поглинання в зоні 282–295 нм, що залежить від pH середовища);

3) ферментні – найбільш специфічні й точні методи визначення сечової кислоти (використовують фермент уриказу, що розщеплює сечову кислоту до алантоїну, CO_2 і H_2O).

Креатин і креатинін також важливі компоненти залишкового нітроґену і їх широко використовують як діагностичні показники. Є два джерела креатину в організмі людини: екзогенний (надходить із м'ясною їжею) та ендогенний (синтезується в організмі).

Креатин (метилгуанідиноцтова кислота) синтезується з аргініну та гліцину. Початковий етап синтезу відбувається у нирках, закінчується в печінці, звідти креатин потрапляє в тканини м'язів, мозку. У м'язовій тканині в результаті фосфорилювання креатин перетворюється на макроергічну сполуку – креатинфосфат, який забезпечує енергетичну потребу під час м'язового скорочення. Вільна енергія під час гідролізу креатинфосфату становить 43 кДж/моль, що перевищує обсяг такої самої енергії у процесі гідролізу АТФ.

У ході роботи м'язової тканини креатинфосфат, звільняючи енергію, перетворюється на креатин. Під час обміну частина креатину, втрачаючи молекулу води у процесі неферментативного гідролізу, перетворюється на креатинін. Дана реакція необоротна:



У нормі вміст креатину в суцільній крові становить 220–300 мкМ/л, у сироватці – 76–114 мкМ/л. У нормі креатин з'являється в сечі тільки в разі збільшення його концентрації в сироватці крові понад 120 мкМ/л. Добове виділення креатиніну в нормі є стала величина для кожної людини, яка прямо пропорційна масі м'язів і відображає баланс між його утворенням і виведенням. Вміст креатиніну в сироватці крові чоловіків у середньому становить 88 мкМ/л, у жінок – 70 мкМ/л. Його утворення залежить від потреби організму в ньому і на відміну від сечовини майже не залежить від кількості білків у їжі. Крім того, креатинін не реабсорбується із первинної сечі в канальцях нефрону, тому його кількість, що виділяється, відображає величину клубочкової фільтрації: за виділенням креатиніну можна розрахувати об'єм фільтрації і реабсорбції в нирках. Визначення добової екскреції креатиніну в сечі (4,4–17,7 мМ/добу або близько 2 г) застосовують для контролю за повнотою її збору. Концентрацію деяких речовин у сечі виражають у перерахунку на 1 г креатиніну.

Порушення креатин-креатинінового обміну виявляють у випадку захворювань м'язів. Креатинурія має місце у випадку міопатій, прогресивної м'язової дистрофії, непрохідності кишечнику (ілеус), міастеній, міозитів, періодичного паралічу, гіпертермій, значних опіків, паркінсонізму, різкого

виснаження, м’язових перевантажень. Як правило, вона з’являється раніше, ніж клінічні симптоми захворювання, при цьому різко знижується рівень креатиніну в сечі. Креатинурія може розвиватися у випадку ураження печінки, цукрового діабету, гіпертиреозів, аддисонової хвороби, інфекційних захворювань, внаслідок порушення синтезу креатинфосфату. Однак потрібно враховувати можливість фізіологічних креатинурій у періоди статевого дозрівання, вагітності, вживання їжі, багатої на креатин, а також креатинурію людей похилого віку як наслідок атрофії м’язів і неповного використання креатину, що синтезується в печінці.

Паралельне визначення концентрації креатиніну (як і сечовини) у крові й сечі значно розширює можливості дослідження функціонального стану нирок, оскільки дозволяє одержати надійну інформацію про інтенсивність основних функцій нефрону – фільтрації, реабсорбції, секреції, а також ниркового кровообігу.

Методи, засновані на порівнянні концентрації певних речовин у крові й сечі, називають геморенальними. Для характеристики очисної здатності нирок застосовують умовний показник – кліренс (англ. – коефіцієнт очищення). Він відображає кількість плазми, що протікає через нирки за 1 хв, яку вони встигли очистити від цієї речовини:

$$C = \frac{v \cdot V}{p},$$

де С – кліренс, мл/хв;
V – кількість сечі, виділеної за 1 хв, мл;
p – концентрація речовини в сироватці крові, мкМ/л;
v – концентрація речовини, досліджувана в сечі, мкМ/л.

Методи виявлення вмісту креатиніну й креатину в крові й сечі поділяють на калориметричний і ферментний (із використанням креатинфосфокінази) Калориметричний метод не має високої специфічності для креатину й креатиніну, як хромоген найчастіше використовують пікринову кислоту (метод Поппера, реакція Яффе).

Індикан

Подібно до інших отруйних речовин, які утворюються в товстій кишці під час гниття білків, індол і скатол утворюються внаслідок розпаду триптофану. Частина утворених сполук виділяється з організму із калом, а інша всмоктується через стінку кишки в кров і потрапляє в печінку, де знешкоджується за рахунок сполучення із сірчаною і глюкуроновою кислотами. Калієву або натрієву сіль індоксилсірчаної кислоти називають індиканом.

У здорової людини вміст індикану коливається від 1,0 до 4,7 мкМ/л, кількість у сечі за добу становить 40–80 мкМ. У разі його надлишку сеча набуває коричневого кольору. За кількістю індикану в сечі людини роблять висновок про швидкість гниття білків у кишках і функціональний стан печінки.

Збільшення концентрації може відбуватися у випадку завороту кишок, ущемленої грижі й різних видів кишкової непрохідності, коли створюються умови для активації процесів гниття у кишечнику, а також у разі посиленого розкладання білків у організмі (пухлини, бронхоектазії, абсцеси та ін.)

Дослідження індикану корисне для хворих із початковими стадіями розвитку ниркової недостатності, коли рівень залишкового нітроґену ще може бути і не збільшеним. Вважають, що індиканемія являє собою чутливішу реакцію під час встановлення недостатності нирок, ніж азотемія, оскільки на певній стадії хвороби нирки перестають пропускати більші молекули індикану і останній накопичується у крові, молекули ж сечовини, навпаки, легко проходять через нирки і в крові можуть не затримуватися.

Вміст індикану найчастіше збільшується у випадку хронічних нефропатій. У разі гострих нефропатій, що супроводжуються недостатністю нирок, його кількість в крові підвищується мало. У хронічній стадії нефриту, коли вміст залишкового нітроґену ще не збільшений і концентраційна функція нирки поки збережена, кількість індикану може вже трохи зростати. Значною мірою виражена індиканемія за абсолютної недостатності нирок, що призводить до розвитку азотемії (уремії) Як правило, реакція на індикан різко позитивна в передуремічній та уремічній стадіях нефриту.

Метод, що найчастіше застосовують для визначення індикану, засновано на гідролізі останнього соляною кислотою із подальшим окисненням хлорним залізом індоксилу й тимолу і перетворенням на індиголігнон – речовину рожево-фіолетового кольору.

Аміак – найнезначніший за кількістю компонент фракції ЗН (18–34 мкМ/л у суцільній крові). Проте не можна не враховувати кінцевий продукт білкового й нітроґенного обміну, що постійно утворюється внаслідок дезамінування амінокислот, біогенних амінів, пуринових і піримідинових основ і різних амідів. Здорова людина за добу виділяє із сечею 0,5–1 г аміаку.

У значній кількості аміак продукується клітинами слизової шлунку. Так само багато аміаку утворюється в печінці, нирках, м’язах, тканинах мозку. Джерелом аміаку є дифузійна сечовина крові, тому в крові воротної вени аміаку значно більше (приблизно у 8 разів). У товстій кишці аміак утворюється внаслідок гниття залишків їжі в результаті впливу уреази, що розщеплює сечовину. У ЦНС аміак утворюється із глутаміну.

У концентраціях, вищих за норму, аміак токсичний для організму, особливо чутлива до нього ЦНС. Важливу роль в його утилізації відіграють глутамінова та аспарагінова кислоти, які сполучають аміак із утворенням глутаміну й аспарагіну. Аміак може зазнавати амінування із α-кетоглутаровою кислотою. Основна ж його маса включається в орнітиновий цикл і перетворюється на сечовину. Частина аміаку виводиться з організму у вигляді амонійних солей. Амоніогенез сприяє збереженню в організмі лужних компонентів крові. Екскреція аміаку відбувається в проксимальному (70 %) і дистальному (30 %) відділах канальців. У крові значна частина аміаку

перебуває в іонізованій формі (NH_4^+) і тільки 4 % – у неіонізованій (NH_3) Співвідношення цих форм залежить від реакції середовища.

У разі надмірного утворення аміаку в організмі можуть виникати важкі функціональні розлади – збудження, пригнічення дихання, судоми.

Збільшення вмісту аміаку найчастіше відбувається у випадку захворювань печінки внаслідок порушення орнітинового циклу. У випадку прихованих цирозів і жирової дистрофії іноді всі діагностичні проби, крім аміаку, можуть бути нормальними, а загальний стан задовільним. Постійні головні болі свідчать про збільшення концентрації аміаку.

Різке збільшення вмісту аміаку за наявності захворювань печінки – ознака, що вказує на розвиток коми. Внаслідок опіків, травм, отруєнь має місце шоковий стан печінки, що супроводжується збільшенням концентрація аміаку до 174 мкМ/л у результаті некрозу клітин.

Збільшення вмісту аміаку може відбуватися в післяопераційний період, а також у разі збудження ЦНС, де процеси дезамінування інтенсивніші. Вміст глутамінової кислоти в тканинах ЦНС у 10 разів вищий, ніж у сироватці крові.

Перевищення вмісту аміаку в організмі призводить також до розвитку епілептиформних судом у випадку гіпоксії, отруєнь. На сьогодні відомі також спадкові захворювання, зумовлені відсутністю або зниженням активності ферментів циклу сечовини, за яких відбувається накопичення аміаку в крові й тканинах. У разі недостатності карбомоїлфосфатсинтетази в дитини із перших днів життя спостерігається блювання, гіпотонія, загальна дегідратація, концентрація аміаку в крові – 174 мк/л.

Гіперамоніємія характерна у випадку природженого дефекту орнітин-карбомоїлтрансферази в печінці. Захворювання проявляється блюванням у перші тижні життя, ацидозом із подальшим розвитком коми. У крові підвищується концентрація аміаку й глутаміну. Обмеження вживання білка сприяє поліпшенню загального стану.

Для визначення аміаку застосовують газометричні або нітроґенметричні методи, найчастіше – калориметричні методи із використанням реактиву Несслера або фенілгіпохлориту. У результаті взаємодії аміаку із реактивом Несслера утворюються продукти жовтого кольору. Дана реакція дуже чутлива. Під час реакції аміаку з гіпохлоритом утворюється хлорамін, у ході нагрівання якого із фенолом виходить індофенолова речовина синього кольору. Деякі вчені вважають гіпохлоритний метод визначення аміаку не дуже точним, а приготування самого гіпохлориту складним і тривалим.

Вільний аміак у біологічних рідинах також можна визначити за допомогою дифузійного методу Конвея-Байрна. Його принцип полягає у витісненні аміаку лугом і відповідною кількістю титрованої кислоти.

Пептиди й амінокислоти

До складу фракції залишкового нітроґену входить невелика кількість пептидів. Частково вони надходять у кров із кишок, частково утворюються

внаслідок розпаду тканин. Їх кількість збільшується у випадку захворювань печінки, злоякісних пухлин, травм. Значна частина поліпептидів, що утворилися внаслідок розпаду тканин, потрапляє в сечу. Останнім часом їх позначають загальною назвою «середні молекули» (СМ). Вони мають певне діагностичне значення у випадку захворювань нирок. Збільшення кількості СМ свідчить про не дуже сприятливий прогноз і допомагає виявляти групу ризику серед нефрологічних хворих. Концентрація СМ підвищується у випадку печінкової коми, панкреонекрозів, опіків, злоякісних утворень.

Амінокислоти становлять значну частину нітроґену у фракції ЗН крові. Між кров'ю і тканинами постійно відбувається інтенсивний обмін амінокислотами, невикористані амінокислоти виводяться з організму.

У крові є всі природні амінокислоти, використовувані для побудови білкової молекули. Загальна їх кількість наближена до добових й індивідуальних коливань. Амінокислотний склад крові відповідає складу амінокислот тканин без урахування низького вмісту глутамінової та аспарагінової кислот.

У плазмі крові міститься 50–80 мг/л нітроґену амінокислот, у еритроцитах – 80–100 мг/л. Екскреція амінокислот за добу становить 200–400 мг, тобто 2 % від загального нітроґену сечі. Не всі амінокислоти, що містяться у великій кількості в крові, наявні в сечі. Переважно виділяються гліцин, гістидин. Аргінін і глутамінова кислота важче піддаються зворотному всмоктуванню, ніж аланін, валін, гліцин, триптофан.

Виділяють такі типи порушення обміну амінокислот:

1) спадкові порушення обміну амінокислот, які супроводжуються підвищенням їх вмісту в крові та сечі (фенілкетонурія, цитрулінемія, аргінінемія і т.д.);

2) спадкові порушення обміну амінокислот, що супроводжуються підвищенням їх виділення із сечею (гомоцистинурія, аргініносукцинат-ацидурія, цистатіонурія тощо);

3) спадкові порушення систем транспортування амінокислот (цистинурія, аміногліцинурія, хвороба Гартнепа);

4) вторинні гіпер- та гіпоаміноацидурії (хвороба Вільсона, хвороби печінки, рахіт, отруєння, злоякісні новоутворення тощо).

Інтерес, який становлять первинні порушення в обміні амінокислот, зумовлений насамперед тим, що вони дозволяють не тільки глибше з'ясувати етіологію і патогенез того або іншого захворювання, а також і безпосередній зв'язок між порушенням однієї або певних реакцій обміну окремих амінокислот і появою характерного для цього захворювання патологічного синдрому. Первинні порушення обміну амінокислот, описані на сьогоднішній день, наведено нижче (табл. 8).

Для ґрунтовнішого розуміння механізму патогенезу спадкових захворювань розглянемо порушення метаболізму декількох амінокислот.

Таблиця 8

Первинні порушення обміну амінокислот

Хвороба	Дефектний фермент	Біохімічні особливості	Клінічна картина	Лікування
Алкаптоурія	Гомогентизат-оксигеназа	Виділення із сечею гомогентизинової кислоти	Потемніння сечі, охранозис, пізніше – артрити	Невідоме
Фенілкето-нурія	Фенілаланін-4-монооксиге-наза	Акумулювання фенілаланіну в крові, спинно-мозковій рідині, кістках, інших тканинах; збільшення вмісту фенілпіровиноград ної кислоти та її компонентів у сечі	Розумова відсталість, епілепсія, екзема, порушення поведінкових реакцій	Дієта із раннього віку
Альбінізм	Продифенол-оксидаза	Нестача меланіну в шкірі, волоссі, очах	Фотофобія, пігментація, карцинома шкіри	Невідоме
Зобний кретинізм (3 типи)	1) тирозин-йодіназа; 2) спарений фермент; 3) дейодіназа	Дефіцит тиріоїдних гормонів	Кретинізм, зоб	Тиріоїдні гормони: тироксин, трийод-тиронін
Лейциноз (сеча із запахом кленового сиропу)	Ферменти, відповідальні за декарбоксилю-вання α-кетоізокапро-нової, α-кето-β-метил-валер'я-нової і α-кето-ізовалер'янової кислот	Накопичення лейцину, ізолейцину й валіну в біологічних рідинах і тканинах, екскреція із сечею кетокислот і їх компонентів	Дегенерація ЦНС, як правило, рання смерть. Легка форма захворювання (у випадку часткового дефіциту ферментів) клінічно проявляється в період інфекцій	Дієта із низьким вмістом лейцину, ізолейцину й валіну

Продовження табл. 8

Хвороба	Дефектний фермент	Біохімічні особливості	Клінічна картина	Лікування
Цистиноз	Цистинредуктаза	Відкладення цистину в ретикуло-ендотеліальній системі, аміноацидурія, глюкозурія, протеїнурія, фосфатурія, розбавлена сеча	Карликовість, фотофобія, нирковий ацидоз, гіпокаліємія, вітамін-залежний рахіт, смерть до настання статевої зрілості. Вторинні варіанти захворювання можуть розвиватися у дорослих	Дієта із низьким вмістом цистеїну й метіоніну. Для тимчасового полегшення – фосфатні солі, луги, вітамін D
Гомоцистинурія	Сериндегідратаза	Екскреція із сечею гомоцистину	Розумова відсталість, дефект кристала, тромбози, лихоманка	Дієта із низьким вмістом метіоніну і високим цистину
Гіпергліцинемія (декілька типів)	Точно не відомий, залежить від типу захворювання	Збільшення вмісту гліцину в біологічних рідинах і тканинах	Неонатальна летаргія, кетоз, нейтропенія, гіпогамаглобулінемія, розумова відсталість	Дієта із низьким вмістом білків
Оксалоз	Надмірне перетворення гліцину на оксалат	Акумулювання оксалату кальцію в нирках, серці, спинному мозку та хрящах	Нефрокальциноз, що призводить до прогресивних ниркових захворювань	Невідоме
Гістидинемія	Гістидин-аміноліаза	Екскреція із сечею β-імідазолілпіровиноградної кислоти та її компонентів	Дефекти мови, у деяких випадках – розумова відсталість	Дієта із низьким вмістом гістидину

Продовження табл. 8

Хвороба	Дефектний фермент	Біохімічні особливості	Клінічна картина	Лікування
Сімейна тирозинемія	Точно не відомий	Збільшення вмісту тирозину в крові й сечі, екскреція фенольних похідних тирозину, генералізована аміноацидурія, глюкозурія, фруктозурія	Швидке збільшення печінки, жовтяниця, гіпопротромбінемія, найчастіше смерть у ранньому віці, можливий вітамін D-залежний рахіт і ацидоз	Дієта із низьким вмістом тирозину й фенілаланіну
Гіперпролінемія, тип 1	Піролін-5-карбоксилат-редуктаза; піролін-5-карбоксилат-дегідрогеназа	Гіперпролінемія, екскреція із сечею проліну, гліцину й гідроксипроліну	Розумова відсталість, конвульсії, ниркові хвороби, глухота	Невідоме
Гідроксипролінемія, тип 2	3-гідроксипіролін-5-карбоксилат-редуктаза	Високий рівень гідроксипроліну в крові й сечі	Розумова відсталість	Невідоме
Цитрулінемія	Аргініносукцинат синтетаза	Високий рівень цитруліну в крові й сечі, високий вміст аміаку в крові, нормальна екскреція сечі	Розумова відсталість, епілепсія, амонійна інтоксикація, блювання	Дієта із низьким вмістом білків
Аргініносукцинатацидурія	Аргініносукцинатліаза	Екскреція із сечею аргініносукцинату, високий рівень аміаку в крові й спинномозковій рідині, екскреція сечі нормальна	Розумова відсталість, конвульсії, серцева недостатність, амонійна інтоксикація	Дієта із низьким вмістом білків
Гіперамонемія, тип 1, тип 2	Орнітинкарбомоїлтрансфераза, карбомоїлфосфатсинтаза	Рівень аміаку в крові близько 10 мг/л, нормальна екскреція сечі	Розумова відсталість, амонійна інтоксикація	Дієта із низьким вмістом білків

Первинні порушення обміну фенілаланіну й тирозину

Головні напрямки порушення обміну фенілаланіну й тирозину наведено нижче (рис. 7).

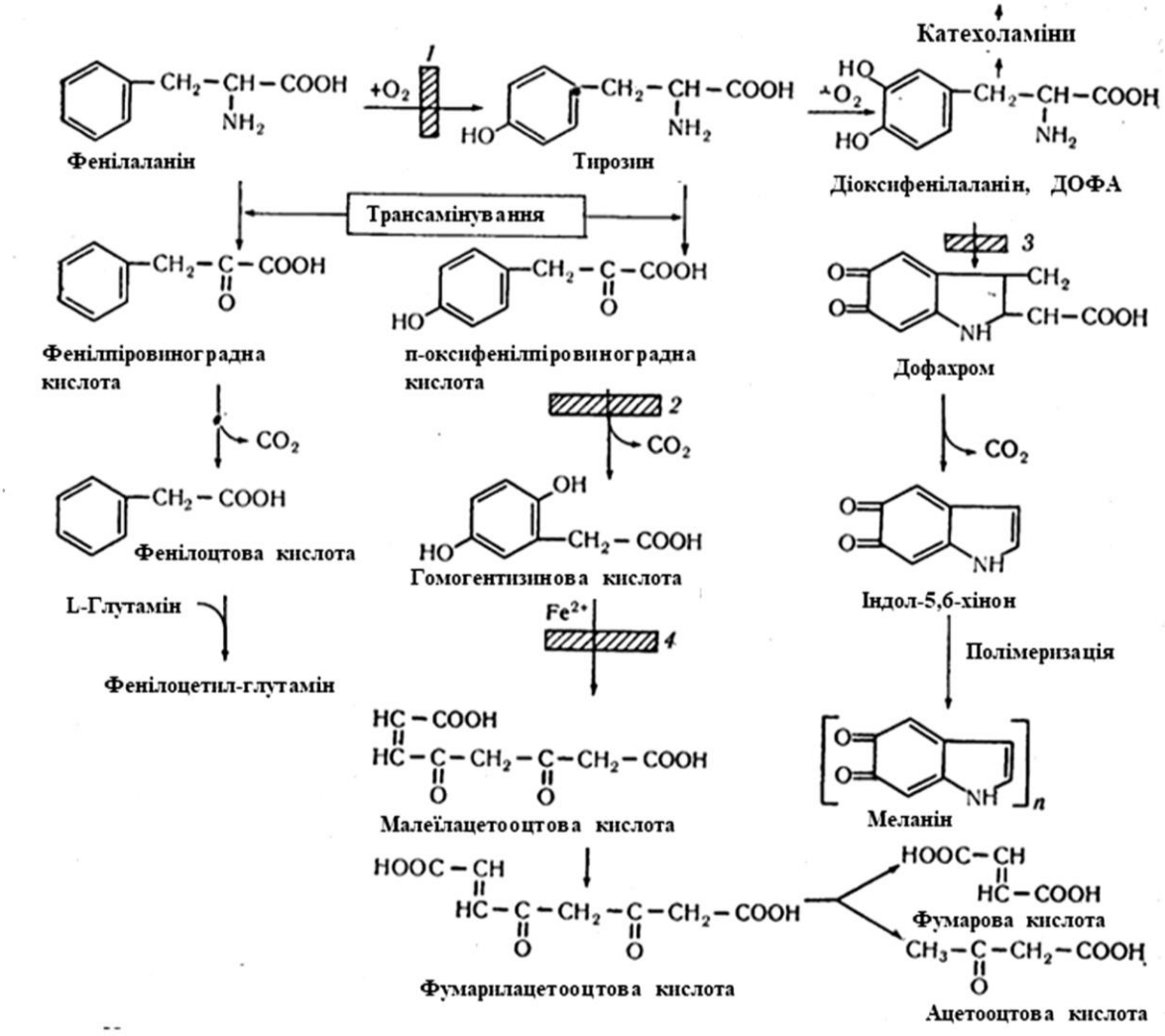


Рис. 7. Порушення обміну фенілаланіну й тирозину:
блокування хімічної реакції у випадку деяких захворювань: *1* – фенілкетонурії; *2* – тирозинозу; *3* – альбінізму; *4* – алкаптонурії

Фенілкетонурія (ФКУ) – найбільш вивчене спадкове захворювання обміну амінокислот. Воно вперше було описане І. А. Фелінгом у 1934 р. У ході дослідження сечі великої кількості дітей із вираженою затримкою в розвитку ЦНС учений виявив у частини із них незвичайно великий вміст фенілпіровиноградної кислоти. У багатьох хворих, крім відставання у розумовому розвитку, були судомні напади. Гістологічними методами виявлено демієлінізацію в різних частинах мозку. Генетичний аналіз продемонстрував, що фенілкетонурію зумовлює рецесивний ген. Суть біохімічних змін у випадку ФКУ було з’ясовано в ході ретельного дослідження крові й сечі у хворих. Крім фенілпіровиноградної кислоти в сечі було

зафіксовано підвищений вміст фенілмолочної, фенілоцтової кислот, а також фенілацетилглютаміну (до 2 г). Дуже важливим для визначення механізму порушення обміну є той факт, що у хворих дітей із сечею виділяється дуже велика кількість фенілаланіну (до 900 мг).

Різке підвищення вмісту фенілаланіну було виявлено також у плазмі крові хворих (200–900 мг/л, за норми 12–18 мг/л у дорослих; 8–16 мг/л – у дітей) Як відомо, значна частина даної амінокислоти, що потрапляє в організм із їжею, потім у печінці перетворюється на тирозин. Ця реакція відбувається за допомогою спеціальної ферментної системи, що каталізує приєднання гідроксильної групи до фенілаланіну в пара-положенні. На сьогодні відомо, що дана система містить, як мінімум, два різні ферменти. Один із них, фенілаланінгідроксилаза, міститься тільки в печінці і має високу лабільність щодо різних впливів. Інша – гідроксилаза – відносно стабільна і крім печінки виявлена в деяких інших органах.

Для гідроксилювання фенілаланіну (утворення тирозину) у печінці необхідна наявність обох ферментів у певних співвідношеннях. Ця ферментна реакція можлива тільки за наявності кисню, як кофермент необхідний нікотинаміддинуклеотид (НАД). Блокування реакції гідроксилювання у хворих дітей добре пояснює механізм підвищення вмісту в тканинах і біологічних рідинах як самого фенілаланіну, так і першого продукту його окиснення – фенілпіровиноградної кислоти.

Надзвичайно цікавий той факт, що у хворих на ФКУ порушується не тільки гідроксилювання фенілаланіну, але і деякою мірою гідроксилювання триптофану, у результаті чого в мозку порушується синтез нейромедіаторів (як катехоламінів – похідних фенілаланіну, так і серотоніну – похідних триптофану).

Незважаючи на численні дослідження, що стосуються ФКУ, і точно встановлений характер метаболічного дефекту, досі залишаються нез’ясованими багато питань про те, як надлишок фенілаланіну та його кінцевих продуктів впливає на метаболізм інших амінокислот і білків загалом, який патогенез розумової недостатності тощо.

Єдиною терапією захворювання на сьогодні є обмеження надходження фенілаланіну.

Діагностують ФКУ за допомогою як біохімічних (проби Фелінга), так і мікробіологічних тестів, а також хроматографічних, флюорометричних методів. Найчутливішим методом є визначення активності специфічного ферменту (у даному випадку фенілаланінгідроксилази).

Деякі більше або менше виражені порушення обміну тирозину – часті супутники багатьох захворювань, особливо ураження печінки. Серед первинних синдромів відомі альбінізм, алкаптонурія, тирозиноз і порушення дейодування моно- й дийодтирозину. Слід зазначити, що саме дослідження цих патологічних синдромів дозволило з’ясувати і багато проміжних реакцій обміну тирозину в нормі.

Тирозиноз і тирозинурію вперше описав Ф. Медес у 1932 р. Під час дослідження хворого було виявлено суттєве збільшення в сечі тирозину і п-оксифенілпіровиноградної кислоти, причому виділення останньої сягало 1,6 г за добу. Тому було зроблено припущення про порушення активності ферментів, що беруть участь у перших етапах окиснення тирозину в печінці. У подальші роки було описано ще декілька аналогічних випадків і у всіх визначено ураження печінки, із урахуванням різних пухлин. Зауважимо, що дане порушення характерне для недоношених дітей. Імовірно, що це пов'язано з низькою активністю тирозинкетоглутарової трансамінази й оксидази п-оксифеніл-піровиноградної кислоти. Можливо, тому суть дефекту і в дорослих хворих пов'язана із порушенням синтезу білкових компонентів даних ферментів. Про характер успадкування цього дефекту поки нічого невідомо.

Алкаптонурія – дефект обміну триптофану, успадкований, головним чином, за рецесивним типом, що супроводжується появою в сечі великої кількості продуктів гомогентизинової кислоти, які забарвлюють її у темний (іноді майже чорний) колір. Гомогентизинова кислота, як відомо, є проміжний продукт обміну тирозину і в нормі швидко перетворюється в печінці на малеїлоцет, який потім розщеплюється до оцетоцетату й фумарату. Даний ферментативний процес каталізує фермент – гомогентиназа. Вона належить до залізовмісних ферментів, і її активність значною мірою гальмують речовини, що утворюють міцні комплекси із залізом. У ході дослідження тканини печінки хворого з алкаптонурією було встановлено, що в ній повністю відсутня активність гомогентинази.

Гомогентизинова кислота безбарвна і потемніння сечі зумовлене не нею, а продуктом її полімеризації – пігментом алкаптохромом, який легко утворюється з гомогентизинової кислоти в результаті впливу кисню. За своїми властивостями він дуже відрізняється від меланінів.

Утворення алкаптохрому може відбуватися і в деяких тканинах. Останні набувають темного забарвлення, розвивається патологічний симптом – охроноз. Найчастіше утворення і відкладення пігменту спостерігається на шкірі вух і кінчика носа, у сполучній тканині, сухожиллях і деяких суглобах, особливо хрящах. Це відкладення має негативні наслідки для організму, оскільки через деякий час у хворих розвивається своєрідний артрит, пов'язаний із кальцифікацією уражених охронозом хрящів суглобів.

Альбінізм як дефект пігментного обміну відомий дуже давно. Саме недостатнє відкладення пігменту в шкірі не спричиняє появи серйозних клінічних симптомів. Однак у переважної більшості хворих порушується відкладення пігменту в райдужній оболонці ока, що спричиняє підвищену світлочутливість і зниження гостроти зору. У багатьох випадках альбінізм успадковується за рецесивним типом, однак є дані генетичного аналізу, які свідчать про можливість передачі за домінантним типом. Частковий альбінізм, який надзвичайно поширений, передається за домінантним типом.

У результаті дослідження хворих на альбінізм встановлено, що кількість меланоцитів у них перебуває в межах норми. Це остаточно підтвердило те, що суть дефекту полягає в порушенні утворення меланіну з тирозину внаслідок відсутності в меланоцитах тирозинази, яка каталізує перетворення тирозину на 3,4-діоксифенілаланін, із якого потім і утворюється меланін. Природжена відсутність або недостатність активності даного ферменту призводить до розвитку різних клінічних форм альбінізму. Переважно це косметичні дефекти шкіри, рогівки, волосся (генералізовані й часткові), рідше фіксують глибші порушення зору й слуху.

Порушення обміну триптофану

Триптофан, як і фенілаланін, є незамінна амінокислота, його джерелом слугують білки їжі. Обмін триптофану залежить від багатьох ферментних систем (рис. 8).

Індолілпіровиноградна кислота		5-оксиіндолілоцтова кислота
↑		↑ *Моноамінооксидаза*
Індолілоцтова кислота	←Харчові білки	5-окситриптамін (серотонін)
↑	↓	↑ *5-окситриптофан-карбоксилаза*
	↓ *1*	
Триптамін		5-окситриптофан
Вітамін B_6	**Триптофан** →	*Триптофан-5-гідроксилаза НАДФ*
	↓ *2*	*Триптофанпіролаза*
Кінуренова кислота ←	Кінуренін	*Кінуренінгідроксилаза, НАДФ*
Кінуренінтрансаміназа Вітамін B_6	↓ *3*	
Ксантуренова кислота ←	3-оксикінуренін	
	↓ *4*	*Кінуреніназа, вітамін B_6*
	3-оксиантранілова кислота	
	↓	
	α-аміно-β-карбоксимуконовий семіальдегід	
	↓	
Хінолінова кислота←	Нікотинова кислота→	Піколінова кислота

Рис. 8. Схема порушення обміну триптофану:
1 – хвороба Гартнепа; *2* – синдром Тада; *3* – синдром Прайса;
4 – синдром Кнаппа–Комровера

Головним напрямом проміжного обміну триптофану є його перетворення на кінуренін і нікотинову кислоту. Важливим також є шлях утворення серотоніну і його похідного – 5-оксиіндолілоцтової кислоти (5-ОІОК), а також – триптаміну й 3-індолілоцтової кислоти.

Порушення обміну триптофану може мати первинний і вторинний характер, який залежить від гормонального статусу, забезпечення вітамінами та інших чинників. Обмін триптофану надзвичайно залежить від вітаміну B_6, оскільки багато ферментів метаболізму триптофану як кофактор містять піридоксаль-5-фосфат. Відхилення в метаболізмі триптофану проявляються на ранніх стадіях дефіциту вітаміну B_6. Особливо чутлива до нього кінуреніназа. Добова екскреція із сечею ксантуренової кислоти є загальновизнаний показник забезпеченості організму вітаміном B_6.

Залежно етапу метаболізму триптофану, на якому відбувається збій у ферментативному процесі, розвиваються різні патологічні стани.

Хвороба Гартнепа характеризується різкою активізацією утворення індикану й інших індольних речовин, імовірно, внаслідок тривалого впливу кишкової флори на триптофан. Це пов’язано з тим, що триптофан у кишечнику хворих всмоктується набагато повільніше, ніж у нормі, і значна його частина переходить у товсту кишку, де й зазнає впливу флори.

Сучасній науці відомі декілька метаболічних дефектів, які призводять до порушення всмоктування в кишечнику різних амінокислот. У випадку цистинурії встановлено порушення всмоктування в кишечнику цистеїну, лізину, аргініну й орнітину, у випадку гліцинурії – всмоктування гліцину й проліну, хвороби Гартнепа – триптофану. Оскільки воно завжди супроводжується таким же порушенням всмоктування в канальцях нирок, це можна розглядати як прояв спільного дефекту транспортування амінокислот.

Хвороба Гартнепа вирізняється клінічним поліморфізмом. Найхарактерніші пелагроподібний дерматит, фотодерматоз, не різко виражені психоневрологічні розлади (мозочкова атаксія, депресія, страх), порушення функції кишечнику.

Синдром Тада розвивається внаслідок недостатності триптофанпіролази, що призводить до дефіциту нікотинової кислоти. Клінічно найчастіше проявляється через психічні розлади. У крові суттєво підвищується вміст триптофану.

Синдром Прайса характеризується недостатністю ферменту кінуренінгідроксилази, внаслідок чого із сечею в надлишку виділяється кінуренін. Клінічно хвороба, як правило, проявляється через склеродермію.

Синдром Кнаппа–Комровера (спадкова ксантуренурія) пов’язаний із недостатністю активності кінуренінази, що залежить від піридоксальфосфату. У хворих виявляють надлишок кінуреніну, ксантуренової та кінуренової кислот, порушення синтезу нікотинової кислоти. Клінічна картина характеризується поєднанням психоневрологічних розладів із появою ознак алергії. У деяких випадках наявна розумова відсталість.

Порушення обміну амінокислот, пов’язані із дефектом їх реабсорбції в канальцях нирок

Порушення обміну амінокислот, спричинені дефектом їх реабсорбції в канальцях нирок, не пов’язані із безпосереднім дефектом будь-яких ферментних систем проміжного обміну амінокислот, а характеризуються відхиленням від норми функції епітелію сечових канальців щодо їх здатності до зворотного всмоктування амінокислот, що перейшли в первинну сечу в результаті фільтрації в клубочках нирок.

Цистинурія – одна із найпоширеніших патологій амінокислотного обміну, пов’язана зі збільшенням виділення з організму цистину і деяких інших амінокислот. У добовій кількості сечі здорової людини виділяється 1–85 мг цистину, у випадку цистинурії – до 2 г. Здебільшого у хворих фіксують утворення цистинових каменів, що пов’язано з низькою розчинністю цистину. Цистин у сечі може перебувати в розчині, якщо його концентрація не перевищує 400 мг/л. У разі великих концентрацій значна частина цистину випадає в осад ще в сечових шляхах, що і є перша стадія утворення цистинових каменів.

У хворих на цистинурію виявляють також суттєве підвищення в сечі вмісту лізину, аргініну й орнітину. Зауважимо, що у них фіксують такий же дефект і щодо всмоктування цих амінокислот у кишечнику.

Цистиноз за клінічними і біохімічними симптомами, а також за характером спадкової передачі в деяких хворих може відрізнятися. Якщо переважають симптоми порушення обміну цистину, захворювання розцінюють як цистиноз. На відміну від цистинурії у випадку цистинозу відбувається збільшення екскреції великої кількості амінокислот (цистеїну, цистину, аланіну, валіну, лейцину, ізолейцину, треоніну, серину, глютамінової та аспарагінової кислот, гліцину, аргініну, гістидину, метіоніну, таурину). Що стосується відкладення цистину в органах, то тут наявна виражена вибірковість. Найбільше скупчення цистину зазвичай виявляють у селезінці, сполучній тканині шкіри. Глюкозурія, фосфатурія, загальна гіпераміноацидурія є наслідок відкладення кристалів цистину в епітелії канальців. У тих випадках, коли фіксують спадкову тубулопатію (довгий тонкий проксимальний сегмент канальця), захворювання називають хворобою **Фанконі.** Клінічна картина характеризується симптомами рахіту, дистрофією, схудненням, дегідратацією, підвищенням температури. Характерні гіпераміноацидурія, глюкозурія, фосфатурія, гіпокаліємія, ацидоз.

Аміноацидурія у випадку гепатоцеребральної дистрофії (хвороба Вільсона) характеризується трьома дефектами: зменшенням вмісту церулоплазміну в сироватці крові, порушенням обміну міді зі збільшенням її відкладення в різних органах, особливо в печінці й мозку, і різким збільшенням виділення амінокислот із сечею.

4. ПАТОХІМІЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

Первинною ланкою обміну вуглеводів є травна система із комплексом регуляції продукції й активації відповідних ферментів, а саме амілолітичних ферментів слини та пішлункової залози, а також метаболічних процесів у печінці.

Підшлункова залоза (ПЗ) – найбільша і дуже важлива залоза травної системи й одночасно залоза внутрішньої секреції, яка бере участь у регуляції вуглеводного обміну. Секрет ПЗ містить понад 20 ферментів і проферментів, які можна розділити на декілька основних груп.

Протеолітичні, що розщеплюють складні харчові білки до пептидів і амінокислот – ендо- і екзопептиди (трипсин і хімотрипсини).

Амінолітичні, які гідролізують полісахариди (крохмаль, глікоген) до дий моносахаридів (альфа-амілаза, глюкозидаза).

Ліполітичні, що гідролізують жири (ліпаза).

Нуклеотичні, які розщеплюють нуклеїнові кислоти (РНК-аза, ДНК-аза).

Ендокринна частина підшлункової залози – острівки Лангерганса. Виділяють 4 типи секреторних клітин: альфа-клітини (20 %), які продукують глюкагон; бета-клітини (70 %) – інсулін; дельта-клітини (8 %) – соматостатин; РР-клітини (0,5 %) – панкреатичний поліпептид.

За нормальних умов рівень глюкози в крові становить 3,3–5,5 ммоль/л (60–100 мг%) і є найважливіша гомеостатична константа організму, що вказує на стан вуглеводного метаболізму. На зміну вмісту глюкози в крові реагують глюкорецептори, зосереджені в основному в печінці й судинах, а також клітини вентромедіального відділу гіпоталамуса. Гомеостаз глюкози регулюється нейроендокринно за участі головних гормонів – інсуліну (має цукорзнижувальний ефект) та адреналіну й глюкагону (цукорзбільшувальний ефект). Механізм регуляції вуглеводного обміну було детально розглянуто у курсі «Біохімія», тому зараз зупинимося на проявах порушення метаболізму вуглеводів.

Порушення обміну вуглеводів може проявлятися як зниженням рівня глюкози в крові (**гіпоглікемія**), так і його збільшенням (**гіперглікемія**). За нормальних умов глюкоза у сечі відсутня, її можна визначити у разі перевищення рівня глюкози у крові вище 7,8–8,8 ммоль/л. Дану величину називають нирковим порогом для глюкози. У випадку появи глюкози у сечі можна говорити про підвищення значення цієї величини до 8,9–10,0 ммоль/л (160–180 мг%), коли нирки вже не можуть реабсорбувати велику кількість глюкози і надлишок виводиться із сечею (**глюкозурія**).

Особливо чутливою до зниження рівня глюкози в крові (**гіпоглікемія**) є ЦНС. Незначна гіпоглікемія проявляється загальною слабкістю та швидкою стомлюваністю. У разі зниження рівня глюкози в крові до 2,2–1,7 ммоль/л (40–30 мг%) розвиваються судоми, марення, втрата свідомості, а також вегетативні реакції: підсилене потовиділення, зміна просвіту шкірних судин та

ін. Цей стан отримав назву «гіпоглікемічна кома». Уведення в кров глюкози швидко усуває дані розлади.

Причини розвитку гіпоглікемії можуть бути різними. Найчастіше це аліментарна гіпоглікемія (вуглеводне голодування) та передозування інсуліну в діабетиків. Утім виділяють вроджені вади вуглеводного обміну, що призводять до гіпоглікемії. Це ферментні дефекти обміну галактози (**галактоземія**), фруктози (**фруктоземія**), порушення розщеплення дисахаридів (**лактоземія**). Для визначення причини необхідно провести аналіз на наявність відповідних ферментів та їх активність (УДФ-галактозил-трансферази, галактозил-епімерази, фруктокінази, лактази).

Стан гіпоглікемії також є характерна ознака за умов порушення метаболізму глікогену. Глюкоза, що надходить у кров із кишечника за допомогою активного транспорту (за участю АТФ), транспортується в печінку, де з неї синтезується глікоген. Глікоген печінки є резервний полісахарид. Кількість його може сягати у дорослої людини 150–200 гр. Синтез і розклад глікогену забезпечують специфічні ферменти, порушення діяльності одного з них призводить до розвитку вродженої хвороби – **глікогенозу (глікогенної хвороби).** Порушення метаболізму, що супроводжуються надлишковим накопиченням у тканинах глікогену або ж характеризуються утворенням у них патологічно змінених різновидів глікогену, називають глікогенозами. Порушення, пов’язані із недостатнім вмістом глікогену в тканинах, які супроводжуються проявами судомного синдрому, відставанням у розумовому та фізичному розвитку, отримали назву аглікогеноз. На сьогодні визначено 13 вроджених дефектів, що стосуються порушень обміну глікогену. Їх класифікація ґрунтується на визначені дефектного ферменту, і, як правило, назва глікогенозу формується за латинськими номерами (0, I, II, III, і т.д.) або за прізвищем лікаря чи хворого, часом першого опису клінічної симптоматики. Глікогенози й аглікогенози обумовлюються ферментативною недостатністю і зустрічаються в однієї особи на 40–68 тис. населення. Залежно від того, активність якого ферменту порушена, на сьогодні прийнято виділяти дванадцять типів глікогенозів. Усі вони, за винятком IV типу, успадковуються за аутосомно-рецесивним типом. Перший глікогеноз описав у 1929 р. Едгар фон Гірке, у його пацієнта була надзвичайно збільшена печінка, виражена гіпоглікемія між прийомами їжі, яку неможливо було усунути шляхом уведення глюкагону або адреналіну.

Нижче наведено характеристики відомих типів глікогенозів (табл. 9).

Таблиця 9

Спадкові глікогенози людини

Назва хвороби	Дефектний білок	Уражений орган	Структура глікогену	Симптоми
Тип 0	Глікоген-синтаза	Печінка	Нормальна, мала кількість	Низький вміст глюкози в крові (гіпоглікемія), високий вміст кетонових тіл (кетоз)
Тип Ia, хвороба Гірке	Глюкозо-6-фосфатаза	Печінка	Нормальна, збільшена кількість	Збільшена печінка, ниркова недостатність, надзвичайно виражена гіпоглікемія, кетоз, гіперурикемія, гіперліпемія
Тип Ib	Мікросомальна глюкозо-6-фосфаттранслоказа	Печінка	Нормальна, збільшена кількість	За типом Ia, підвищена схильність до інфекційних захворювань
Тип Ic	Мікросомальний переносник фосфату	Печінка	Нормальна, збільшена кількість	За типом Ia
Тип II, хвороба Помпе	Лізосомальна α-1,4-глікозидаза	Лізосоми всіх органів	Нормальна, надмірне відкладення у лізосомах	У немовлят: максимальна тривалість життя – 2 роки (смерть внаслідок зупинки серця). У підлітків: міопатія. У дорослих: м’язова дистрофія.
Тип IIIa, хвороба Корі, або хвороба Форбса	Дерозгалужувальний фермент (аміло-1,6-глюкозидаза)	Усі органи, найбільше – печінка, скелетні та серцевий м’язи	Короткі зовнішні гілки, збільшена кількість	Збільшена печінка у немовлят, міопатія

Продовження табл. 9

Назва хвороби	Дефектний білок	Уражений орган	Структура глікогену	Симптоми
Тип IIIb	Дерозгалужувальний фермент печінки (м'язовий фермент у нормі)	Печінка	Короткі зовнішні гілки, збільшена кількість	Збільшена печінка у немовлят
Тип IV, хвороба Андерсена	Розгалужувальний фермент	Печінка,селезінка, скелетні м'язи	Довгі нерозгалужені молекули, нормальна кількість	Збільшені печінка і селезінка, прогресивний цироз печінки, міоглобін у сечі, смерть до 2 років
Тип V, хвороба Мак-Ардля	М'язова глікогенфосфорилаза	Скелетні м'язи	Нормальна, помірно збільшена кількість	Обмежена здатність до фізичної активності через болючі судоми, міоглобін у сечі
Тип VI, хвороба Херса	Печінкова глікогенфосфорилаза	Печінка	Нормальна, збільшена кількість	За типом I, але легший перебіг
Тип VII, хвороба Тару	М'язова фосфофруктокіназа-1	М'язи, еритроцити	Нормальна, збільшена кількість	За типом V, гемолітична анемія
Типи VIb, XIII або IX	Кіназа фосфорилази	Печінка, лейкоцити, м'язи	Нормальна, збільшена кількість	Збільшена печінка, помірна гіпоглікемія
Тип XI, хвороба Фанконі –Бікеля	Переносник глюкози GLUT2	Печінка	Нормальна, збільшена кількість	Відставання у розвитку, збільшена печінка, рахіт, дисфункція нирок

Порушення обміну вуглеводів, що призводить до розвитку гіперглікемії, має широку етіологію. Виділяють **панкреатичні** й **позапанкреатичні** (не пов'язані із гормональною функцією підшлункової залози) типи **гіперглікемії**.

До панкреатичних гіперглікемій відносять панкреатити і цукровий діабет. До позапанкреатичних – бронзовий діабет, нервові гіперглікемії, печінкові хвороби, гормональні порушення за винятком пов'язаних із гормонами підшлункової залози.

Панкреатити (гострі та хронічні). Основу патологічного процесу становить активація панкреатичних ферментів, яка призводить до аутолізу тканини залози із розвитком реактивного запалення, порушенням органної мікроциркуляції. Надходження в кров і лімфу ферментів ПЗ, продуктів ферментативного розщеплення білків, ліпідів, біогенних амінів, активація кінінової та плазмінової систем проявляються токсемією. Остання характеризується порушенням гемодинаміки, функції ЦНС і пошкодженням паренхіматозних органів. В останні роки широко обговорюють теорію «окисного стресу» – накопичення в ацинарних клітинах продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), вільних радикалів, які провокують пошкодження клітин, запалення, синтез білків гострої фази. Також розглядається роль вродженого або набутого дефекту синтезу літостатину, що може призводити до преципітації білка, кальцію і обструкції дрібних протоків ПЗ із подальшим перідуктальним запаленням і фіброзом.

Цукровий діабет (ЦД) – це хронічне прогресуюче автоімунне захворювання, зумовлене абсолютною або відносною недостатністю інсуліну. Проявляється порушенням усіх видів обміну речовин. Поширеність цукрового діабету серед дитячого населення України у віці до 14 років у 2001 р. становила 0,59 випадків на 1000 осіб. За даними Всесвітнього реєстру, частота захворюваності на цукровий діабет у дітей і підлітків – 8–10 % від загальної кількості хворих. У нашій державі розроблено комплексну програму «Цукровий діабет», схвалену президентом України.

Цукровий діабет 1-го типу – імуноопосередкована або ідіопатична деструкція бета-клітин підшлункової залози, що призводить до абсолютної інсулінової недостатності. Це основний тип ЦД, який діагностують у дитячому й підлітковому віці. Частота первинної захворюваності на ЦД 1-го типу із віком знижується. ЦД 1-го типу розвивається за наявності генетичної схильності. Поява даного типу тісно пов'язана з генами гістосумісності, розміщеними на короткому плечі 6-ї хромосоми. У хворих на ЦД збільшуються HLA-антигени, особливо DRW3, DRW4, HLA-B8, HLA-BI5, CW3. Успадкування HLA DR3 або DR4 антигенів збільшує імовірність захворювання в 2–3 рази, у випадку успадкування обох генів ризик ЦД зростає в 7–10 разів.

У той же час для реалізації генетичної схильності необхідна наявність чинників довкілля, які є своєрідні тригери автоімунного ураження бета-клітин підшлункової залози і спричиняють прояв клінічної картини хвороби. До них відносять різні віруси, низку інгредієнтів харчових продуктів, хімічні речовини.

На сьогодні ЦД 1-го типу можна розглядати як полігенне багатофакторне захворювання, що призводить до розвитку абсолютного інсулінового дефіциту, порушення вуглеводного, а потім й інших видів обміну речовин.

Співвідношення генетичних і чинників довкілля може мати своє кількісне вираження у вигляді показника спадкування, розрахованого за методом Сміта. За даними різних авторів, коефіцієнт успадкування для ЦД 1-го типу, що з'являється у віці від 0 до 40 років, у популяції становить 0,805 (якщо взяти повну залежність розвитку захворювання від генетичних чинників за 1 то це 80 % випадків). Тобто розвиток ЦД 1-го типу залежить від спадкової схильності, а на 20 % – від впливу чинників зовнішнього середовища. Найпопулярнішою теорією його патогенезу впродовж останніх 25 років була теорія, запропонована в 1986 р. Г. Ейзенбарсом. Згідно з його концепцією, в осіб із генетичною схильністю через певний час після впливу зовнішніх чинників індукується автоімунна реакція проти бета-клітин острівців Лангерганса, відбувається клітинно-кероване їх руйнування, що характеризується появою клонів автореактивних Т-лімфоцитів із подальшим руйнуванням бета-клітин. Розгортається каскад біохімічних реакцій за участю цитокінів, макрофагів із синтезом окису азоту, вільних радикалів. Згідно з цією теорією, руйнування бета-клітин можна схематично поділити на 6 стадій:

1) генетична схильність;

2) розвиток активного автоімунного процесу;

3) зниження секреції інсуліну в першу фазу, яке можна виявити за допомогою внутрішньовенного глюкозотолерантного тесту;

4) порушення толерантності до глюкози;

5) клінічна маніфестація, що розвивається після загибелі 80–90 % бета-клітин зі збереженою залишковою секрецією інсуліну;

6) повна деструкція бета-клітин.

Початкові стадії загибелі острівцевих клітин проходять безсимптомно, але можуть бути виявлені за допомогою визначення автоантитіл. Лише на останніх стадіях процесу, коли переважна більшість бета-клітин вже загинула й з'явилася абсолютна недостатність інсуліну, наявні клінічні ознаки ЦД. Період від початку автоімунної агресії до розвитку клінічної картини ЦД 1-го типу може займати від декількох місяців (наприклад, у маленьких дітей) до 10 років і більше в дорослих пацієнтів.

У 1965 р. бельгійський учений В. Гептс першим описав лімфоцитарну інфільтрацію острівцевих клітин – інсуліт. За його даними, інсуліт розвивався в 68 % випадків вперше виявленого ЦД 1-го типу. Через 20 років, у 1986 р., А. Фоуліс довів варіабельність інсулітів на основі матеріалів біопсії із різних госпіталів Великої Британії з 1960 по 1985 рік. У 2001 р. японським дослідником А. Імагава разом із співавторами була виконана біопсія підшлункових залоз для виявлення ознак автоімунного процесу *in vivo*. Явище інсуліту й підвищену експресію антигенів було виявлено лише в 60 % пацієнтів, у решти 40 % жодних змін зафіксовано не було.

Механізми взаємодії зовнішніх тригерних чинників й імунної системи організму

Упродовж останніх десятиліть вивчено велику кількість чинників довкілля, які, імовірно, впливають на появу ЦД 1-го типу. Важлива роль

належить природному компоненту. Так, між різними регіонами світу є величезна різниця в частоті захворюваності на ЦД 1-го типу.

У сучасній моделі патогенезу ЦД даного типу розглядають не просто конкретну природну подію, що провокує захворювання, а природні пускові механізми й регулятори, відповідальні за розвиток ЦД. Вони діють протягом усього періоду, що передує самому захворюванню.

Основні механізми дії тригерних чинників:

– активація поліклональних лімфоцитів (наприклад, інфекційними агентами);

– молекулярна мімікрія – ідентичність ділянок білкових послідовностей інфекційного чи хімічного агента й автоантигенів;

– підвищена імуногенність, що індукує імунну відповідь.

Ці механізми зрештою запускають розвиток автоімунних процесів, а також призводять до продукування різних автоантитіл, найбільш значущими серед яких є автоантитіла до інсуліну (IAA), глутаматдекарбоксилази (GADA), тирозинфосфатазаподібного білка (IA-2A), транспортера цинку — автоантитіла до ZnT8, острівцевих клітин (ICA).

Тригерами можуть бути як інфекційні, так і неінфекційні чинники. Інфекційні: ентеровіруси, ретровіруси, природжена краснуха, паразити, бактерії, грибки. Неінфекційні: складники харчування (глютен, соя, інші рослини, коров'яче молоко, інсулін, глюкоза, важкі метали, нітрити/нітрати), токсини бета-клітин (ліки), психосоціальні чинники (стрес), ультрафіолетова радіація, температура/сезонність.

Цукровий діабет 2-го типу – це інсуліннезалежне порушення обміну, як правило, набуте захворювання. Основний провокуючий фактор його розвитку – неправильний спосіб життя людини, складовими компонентами, а також наслідками якого є:

1) вісцеральне ожиріння, за якого підшкірний жир накопичується переважно в області живота. Ступінь ожиріння відображається на прогнозі захворювання;

2) особливість харчування із переважанням у харчовому раціоні вуглеводної, рафінованої їжі;

3) низька фізична активність, яка впливає на сприйнятливість інсуліну клітинами і на засвоєння ними глюкози.

Доведено, що ризик появи захворювання значний (до 40 %) у людей, чиї близькі родичі хворіють на діабет 2-го типу. Виділяють два дефекти, що передаються спадково і являють собою причини розвитку даної хвороби.

Перший дефект проявляється в нечутливість тканин до дії інсуліну. В основі його патогенезу – порушення обміну речовин, пов'язане із інсулінорезистентністю. В організм людини із їжею надходить глюкоза. У нормі її надлишок утилізується інсуліном. У результаті впливу глюкоза перетворюється на глікоген, який швидко засвоюється клітинами печінки, м'язовою тканиною тощо. Таким чином, інсулін є своєрідний ключ до рецепторів – «замків» багатьох клітин нашого організму, у яких відбувається

засвоєння надлишку глюкози. У випадку інсулінорезистентності тканини не «впускають» глікоген, залишаючи його в кров'яному руслі. Саме тому рівень глюкози в крові починає перевищувати норму (3,3–6 ммоль/л).

Другий дефект пов'язаний із порушенням чутливості клітин підшлункової залози до глюкози. За його наявності у відповідь на підвищення рівня цукру в крові бета-клітини реагують недостатньою секрецією інсуліну, якого просто не вистачає. Як наслідок у крові виникає гіперглікемія.

Класифікація:

1) за ступенем тяжкості розрізняють: легкий перебіг, середньої тяжкості, тяжкий перебіг захворювання;

2) за ступенем компенсації вуглеводного обміну: фаза компенсації, субкомпенсації і декомпенсації;

3) за наявності захворювань (ускладнень), що розвинулися на тлі діабету: ангіопатія, артропатія, енцефалопатія та ін.

Біохімічні парметри діагностики цукрового діабету:

1) біохімічний аналіз крові: глюкоза, холестерин, β-ліпопротеїди, калій, натрій, лужний резерв, кетонові тіла, сечовина;

2) визначення гліколізованого гемоглобіну (у нормі 4–6 % від загального гемоглобіну);

3) загальний аналіз сечі;

4) глюкоза крові натщесерце;

5) визначення глюкози в добовій сечі;

6) глікемічний профіль протягом доби, ацетон, кетонові тіла;

7) глюкозуричний профіль протягом доби;

8) кетонові тіла в сечі.

Порушення вуглеводного обміну у випадку неоплазії

Пухлинна трансформація клітин є багатоетапний патологічний процес, у ході якого трансформовані клітини отримують нові фенотипічні властивості:

1) автономність росту і нечутливість до антиростових сигналів;

2) необмежений проліферативний потенціал;

3) здатність до інвазивного росту і метастазування;

4) здатність до стимулювання ангіогенезу, тобто утворення нових, не властивих певній ділянці, судин;

5) нестабільність геному;

6) зменшення рівня загибелі внаслідок апоптозу і здатність до уникнення імунної атаки;

7) метаболічне перепрограмування.

Пухлинна трансформація – найтриваліша стадія канцерогенезу. Різні генетичні та епігенетичні порушення в клітинах, які з'являються під час цієї стадії, призводять до активації клітинних протоонкогенів; інактивації генів-супресорів і генів, що контролюють апоптоз і репарацію ДНК; порушення функціонування клітинного циклу. Усе це провокує утворення клону клітин із «нестабільним» геномом і здатністю до безконтрольної проліферації.

Метаболічне перепрограмування, яке характеризується в першу чергу зміною в енергозабезпеченні від мітохондріального окисного фосфорилювання до анаеробного гліколізу, є найважливіша відмінна характеристика, якої клітини набувають у ході пухлинної трансформації. Хоча дана ознака – найбільш очевидна зміна в метаболічній характеристиці клітини, вона являє собою тільки частину всієї метаболічної перебудови. Для швидкої проліферації пухлинні клітини мають збільшити швидкість метаболічних реакцій для того, щоб забезпечити себе не тільки достатнім рівнем АТФ, але і будівельними матеріалами на кшталт амінокислот чи ліпідів, необхідними для утворення нових пухлинних клітин.

Глюкоза – один із найважливіших енергетичних субстратів для більшості клітин. Вона надходить у клітини за допомогою білків-переносників (GLUT) і в цитозолі метаболізується до пірувату в результаті десяти послідовних ферментативних реакцій, відомих як гліколіз. У разі анаеробного гліколізу піруват перетворюється на лактат із одночасною регенерацією $НАД^+$, що дозволяє перманентно підтримувати процес гліколізу. У випадку повного аеробного окиснення глюкози піруват транспортується в мітохондрії, де перетворюється на ацетил-КоА, який у циклі трикарбонових кислот (ЦТК) окиснюється до CO_2, а електрони через переносники НАДН і $ФАДН_2$ надходять у дихальний ланцюг мітохондрій. Перенесення електронів до оксигену ферментативними комплексами дихального ланцюга створює електрохімічний потенціал, «розрядка» якого через АТФ-синтазу призводить до утворення молекул АТФ. Синтез АТФ, пов'язаний із перенесенням електронів по дихальному ланцюгу, отримав назву «окисне фосфорилювання».

У нормальних клітинах ссавців молочнокисле бродіння інгібується за наявності оксиґену і піруват окиснюється у мітохондріях до CO_2 та H_2O. Це інгібування анаеробного гліколізу оксиґеном названо ефектом Пастера (за ім'ям Луї Пастера, який у 1861 р. описав гальмування спиртового бродіння в результаті впливу оксиґену у клітинах дріжджів).

У результаті окиснення однієї молекули глюкози до пірувату утворюються тільки дві молекули АТФ, у той час як енергетичний вихід від повного окиснення глюкози до CO_2 та H_2O дорівнює 30/32 молекулам АТФ. Нормальні клітини використовують процеси клітинного дихання й окисного фосфорилювання для отримання 90 % загальної продукції АТФ і тільки 10 % АТФ утворюється під час анаеробного гліколізу. Також метаболізм глюкози через пентозофосфатнй шунт (ПФШ) забезпечує клітини «будівельними блоками» і відновними еквівалентами (у вигляді НАДФН), необхідними для біосинтезу макромолекул і антиоксидантного захисту.

Ще у 20-х рр. минулого сторіччя Отто Варбург виявив, що зрізи ракових пухлин споживають надмірну кількість глюкози із утворенням лактату. Зсув у напрямку утворення лактату в пухлинних клітинах, навіть у присутності високих концентрацій оксиґену, було названо аеробним гліколізом, а пізніше – **ефектом Варбурга**. Учений вважав, що аеробний гліколіз є наслідок порушення окисного метаболізму в мітохондріях. Однак роль дисфункції

мітохондрій у пухлинних клітинах залишається спірною, оскільки багато пухлинних клітин із високою проліферативною активністю не мають дефектів в окисному метаболізмі.

У наш час прийнято вважати, що аеробний гліколіз притаманний пухлинним клітинам уже на ранніх стадіях канцерогенезу, ще до того моменту, як клітини ракової пухлини починають потерпати від гіпоксії. Наявність ефекту Варбурга в пухлинах зовсім не означає повне припинення в них тканинного дихання і окисного фосфорилювання. Дійсно, в більшості ракових клітин частка енергії, отримана від анаеробного гліколізу, не перевищує 50 % від загального рівня її продукування, а решта припадає на мітохондріальне окисне фосфорилювання. Хоча ефект Варбурга і не є універсальний для всіх різновидів ракових клітин, підвищене використання глюкози пухлинами – досить поширене явище. Його виявлення стало основою для розробки принципів візуалізації ракових пухлин і їх метастазів у клінічній практиці із використанням фторованого аналога глюкози, 2-(^{18}F)-2-дезоксі-D-глюкози, під час позитрон-емісійної томографії. До того ж як мінімум у 70 % всіх ракових пухлин людини виявлено підвищення експресії генів, які кодують ферменти гліколізу.

Підвищене захоплення глюкози і висока швидкість анаеробного гліколізу можуть надавати раковим клітинам певні переваги у виживанні. По-перше, активний гліколіз дозволяє клітинам виживати в умовах гіпоксії. По-друге, ракові клітини використовують проміжні продукти гліколітичного шляху для анаболічних реакцій і посилення свого антиоксидантного захисту. Наприклад, глюкозо-6-фосфат, продукт першої реакції гліколізу, може бути спрямований до ПФШ для утворення рибоза-5-фосфату і НАДФН, необхідних для синтезу нуклеотидів і підтримки редокс-потенціалу клітин. Крім того, НАДФН і тривуглецеві проміжні продукти гліколізу також важливі для біосинтезу ліпідів. По-третє, ракові клітини утворюють лактат як кінцевий продукт анаеробного гліколізу, який за допомогою монокарбоксилатного транспортера-4 (МКТ-4) виводиться із клітини. Позаклітинний ацидоз, який розвивається в ході цього процесу, сприяє не тільки інвазії і метастазуванню ракових клітин, але і їх ухилення від імунної атаки. Крім того, лактат, що утворюється у клітинах, які потерпають від гіпоксії, може слугувати джерелом карбону для клітин, розміщених в аеробних пухлинах.

Молекулярні механізми, що запускають анаеробний гліколіз у пухлинних клітинах, досить складні й можуть функціонувати кооперативно або незалежно один від одного (рис. 10).

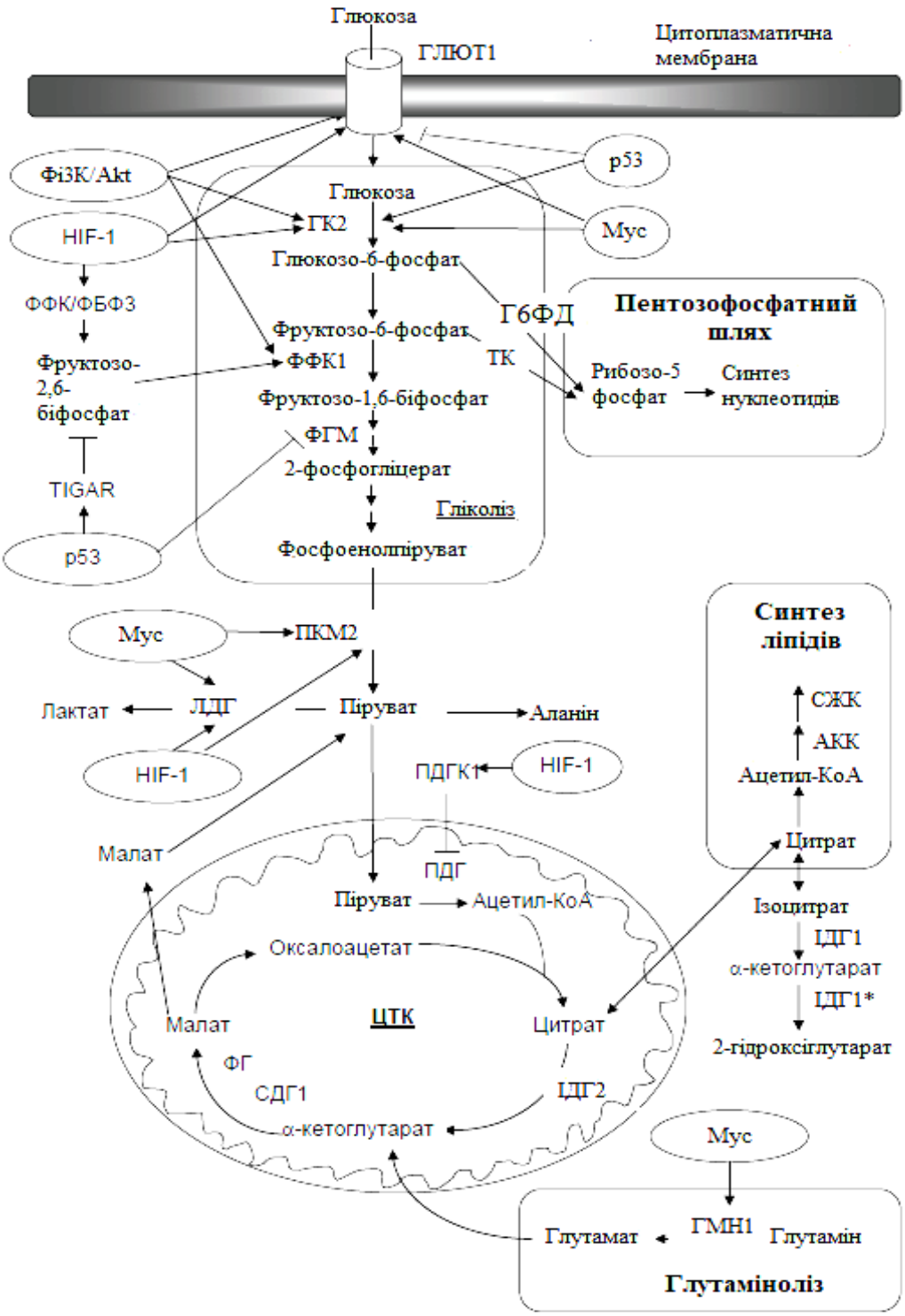


Рис. 10. «Ремоделювання» метаболічних шляхів у пухлинних клітинах:
АКК – ацетил-КоА-карбоксилаза; Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа;
ГК – гексокіназа-2; ГЛЮТ1 – білок-переносник глюкози; ГМН1 – глутаміназа;
ІДГ1 – ізоцитратдегідрогеназа, ІДГ* – мутантна форма; ПДГК1 – кіназа-1 ПДГ;
ЛДГ – лактатдегідрогеназа; ПДГ – піруватдегідрогеназа;
ПКМ2 – піруваткіназа М2; СДГ1 – сукцинатдегідрогеназа;
СЖК – синтаза жирних кислот; ТК – транскетолаза; ФГ – фумаратгидратаза;
ФГМ – фосфогліцеромутаза; Фі3К – фосфотидилінозитол-3-кіназа;
Akt – протеїнкіназа Akt; ФФК1 – фосфофруктокіназа-1;
ФФК/ФБФ3 – 6-фосфофруктокіназа-2/фруктозо-2,6-біфосфатаза-3;
HIF-1 – фактор транскрипції, індукований гіпоксією

Зсув до гліколітичного фенотипу клітин можна пояснити дією декількох механізмів:

1) активацією фактора транскрипції HIF-1 і його впливом на метаболізм глюкози. У пухлинних клітинах, які перебувають в умовах гіпоксії, зменшується швидкість деградації HIF-1 і збільшується його вміст. У пухлинних клітинах, що отримують достатню кількість оксигену, вміст і підвищення активності цього фактора транскрипції можуть зростати внаслідок збільшення експресії гена HIF-1 під час активації онкогенів (Ras, src, myc), інактивації генів-супресорів (p53, PTEN, VHL), а також за допомогою внутрішньоклітинних сигнальних шляхів (ФІЗК/Akt);

2) HIF-незалежною модифікацією характеру експресії генів, продукти яких беруть участь у реакціях енергетичного обміну, у результаті активації онкогенів (Ras, c-myc, akt) і інактивації генів-супресорів (p53);

3) зміною метаболічних і біоенергетичних реакцій у мітохондріях внаслідок мутації генів у складі ядерної та/або мітохондріальної ДНК.

Слід зазначити, що перехід на гліколітичний фенотип із утворенням лактату, поряд із активацією біосинтезу ліпідів та інших макромолекул, відбувається і у швидкопроліферованих непухлинних клітинах, наприклад мітоген-активованих Т-лімфоцитах, тимоцитах і деяких лініях гемопоетичних клітин.

Порушення метаболізму глікозаміногліканів

Біосинтез складних полісахаридів глікозаміногліканів відбувається за рахунок альтернативного поєднання кислих й аміноцукрів за участі УДФ- і ЦМФ-цукрів. Реакції каналізують специфічні глікозилтрансферази. Субстратами для біосинтезу найчастіше стають УДФ-N-ацетилглюкозамін і УДФ-N-глюкозамін (UDP-GlcNAc та UDP-GlcA) і ЦМФ-N-ацетил-нейрамінова кислота, синтезовані із глюкози (рис. 11).

Глюкуронова кислота та її похідні, що беруть участь у біосинтезі глікозаміногліканів, надходять за рахунок харчових вуглеводів, катаболізму ГАГ у лізосомах та ендогенному біосинтезу уронових кислот із глюкози.

Принцип біосинтезу глікозаміногліканів на перший погляд схожий на біосинтез глікогену, але суттєво відрізняється за місцем біосинтезу в клітині, і, крім того, глікозаміноглікани за нормальних умов експортуються із клітини і не накопичуються як резервні молекули. Особливістю біосинтезу сульфатованих глікозаміногліканів є те, що біосинтез ланцюжка ГАГ відбувається на залишку серину (або треоніну) корового протеїну: розпочинається в ендоплазматичному ретикулумі й завершується в апараті Гольджі, де відбувається сульфатація глікозаміноглікану за допомогою сульфотрансфераз і донора сульфатних груп 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфату (ФАФС, PAPS). Принципову схему біосинтезу гепарину й гепаран сульфату наведено нижче (рис. 12).

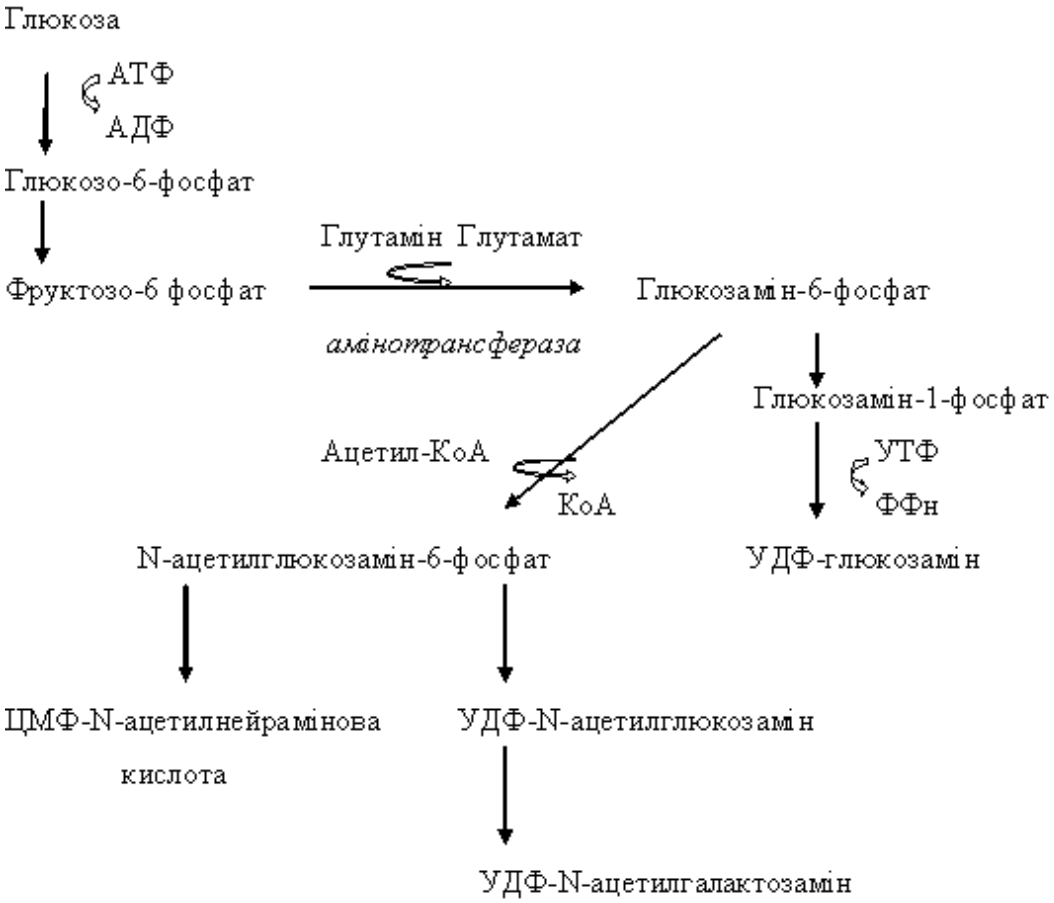


Рис. 11. Схема послідовності біосинтезу аміноцукрів

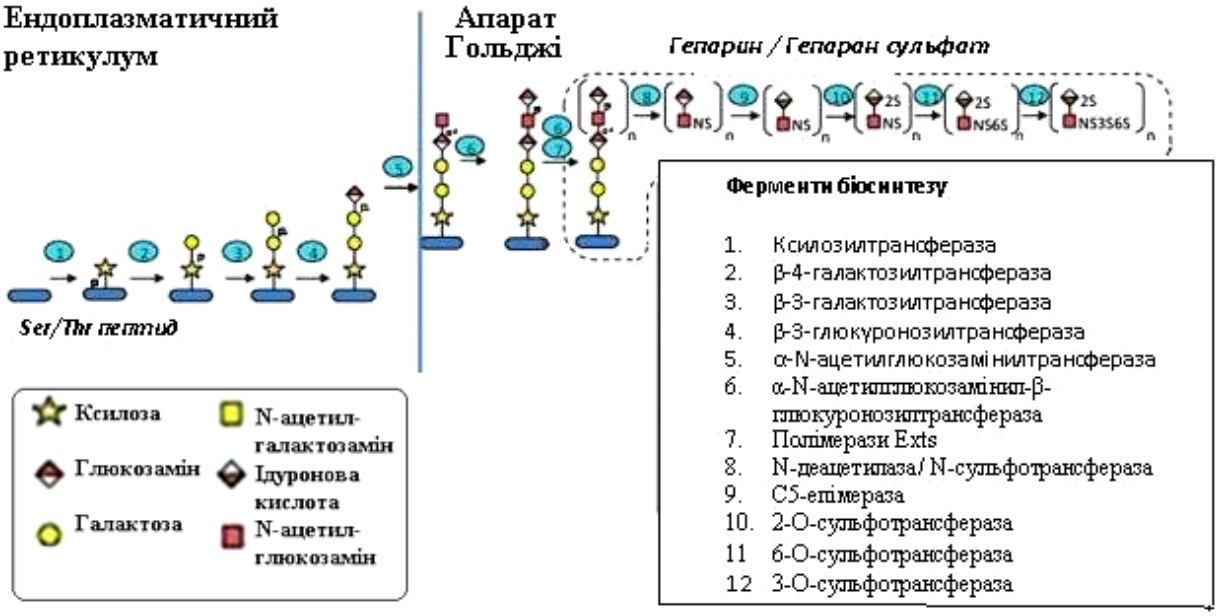


Рис. 12. Головні етапи біосинтезу гапаран сульфату

Протягом декілько годин після біосинтезу великі полісахаридні ланцюги (60–100 кД) розщеплюються у тучних клітинах за дії ендо-β-D-глюкуронідаз до фрагментів гепариноїдів (5–30 кДа). У процесі синтезу можливі

різноманітні модифікації (у тому числі й різні рівні сульфатування) залежно від активності й субстратної специфічності ферментів, що беруть участь у біосинтезі. На сьогодні ідентифіковано понад 10 різних карбогідрат-модифікувальних ферментів, які беруть участь у біосинтезі гепариноїдів різної структури.

Біосинтез несульфатованих глікозаміногліканів, на відміну від сульфатованих ГАГ, відбувається інакше. Вважають, що гіалуронова кислота з'явилася у процесі еволюції однією з перших ГАГ. Гіалуронат синтезується безпосередньо в плазматичній мембрані і не потребує наявності серцевинного білка в ролі праймера, крім того, цей глікозаміноглікан не сульфатується. Особливістю є ще те, що ріст ланцюга відбувається на редукованому кінці. Синтезований усередині мембрани вуглевод виштовхується у міжклітинний простір нередукованим кінцем. Біосинтез гіалуронату не гальмують хімічні речовини, які блокують синтез інших глікозаміногліканів, що ще раз підтверджує припущення про різні шляхи біосинтезу гіалуронату та інших глікозаміногліканів. На сьогодні вже клоновано три різні гіалуронат-синтази. Принципову схему біосинтезу гіалуронової кислоти наведено нижче (рис. 13).

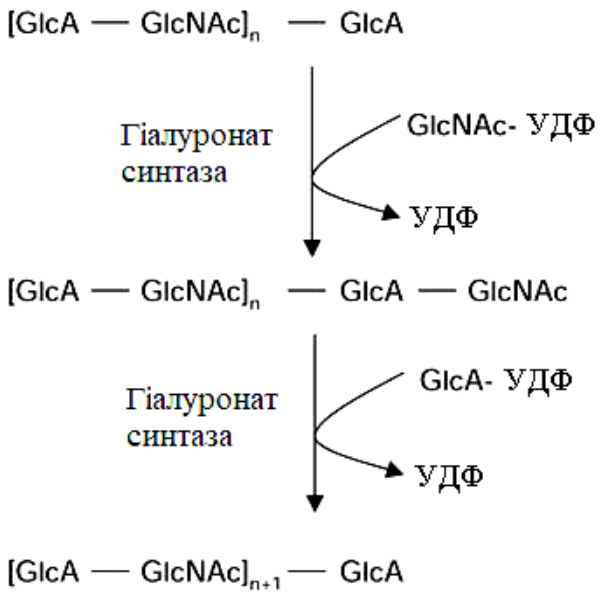


Рис. 13. Схема біосинтезу гіалуронової кислоти

Багато факторів росту (EGF, PDGF, TGF-β, IGF-I) і цитокіни (IL-1) активують синтез гіалуронату. Яким чином співвідноситься активність гіалуронатсинтаз із загальною гіалуронат-зв'язувальною активністю білків, особливо в різних тканинах поки точно не встановлено.

До цього часу вже описано понад 40 типів природжених дефектів глікозилювання (ПДГ), які є фенотипічні прояви мутацій генів, що відповідають за експресію ферментів глікозилювання або транспортування моносахаридів і їх похідних на поліпептиди та ліпіди. Деякі з них наведено нижче (табл. 10).

Таблиця 10

Спадкові порушення біосинтезу глікозаміногліканів

Хвороба	Функція гена	Ген	Клінічні симтоми
Множинний спадковий екзостоз	Гепарансульфат кополімераза	EXT1 EXT2	Кісткові нарости
Синдром Еларса–Данлоса (спадкова форма)	Ксилозилпро-теїн-β-1,4-галактозил-трансфераза	B4GALT7	Аномалії сполучної тканини, в'яла шкіра, гіпотонія та затримка розвитку
Тектонічна дисплазія (ахондрогенез)	Аніон (сульфат) траспортер	DTDST	Передчасна кальцифікація, сколіоз, клишоногість
Спондилоепі-метафізична дисплазія	3'-фосфо-аденозин-5'-фосфосульфат (ФАФС) синтаза	ATPSK2	Аномальний розвиток скелета
Спондилоепі-метафізична дисплазія (тип Омані)	Хондроїтин 6-О-сульфотрансфе-раза	CHST3	Нормальний інтелект, зріст, менший за норму, прогресивний кіфосколіоз, серцеві порушення, легка брахідактилія, камптодактилія
Макулярна дистрофія рогівки	GlcNAc-6-сульфотрансфе-раза	CHST6	Прогресивна непрозорість рогівки
Синдром аддуктивної клишоногості	N-ацетіл-галактозамін-4-О-сульфотранс-фераза	CHST14	Природжені контрактури пальців і ніг, нестабільність суглобів, коагулопатії, аномалії шкіри, серця, нирок, кишкові дефекти
Шнекенбекен дисплазія	UDP-GlcA / UDP-GalNAc Гольджі транспортер	SLC35D1	Сильно скорочені кістки із викривленням кінцівок

До цього часу вже описано понад 40 типів природжених дефектів глікозилювання (ПДГ), які є фенотипічні прояви мутацій генів, що відповідають за експресію ферментів глікозилювання або транспортування моносахаридів і їх похідних на поліпептиди та ліпіди. У старій номенклатурі не враховано спадкові порушення експресії ферментів, що здійснюють О-глікозилювання білків та утворення гліколіпідів, тому нещодавно засновниками цього напряму глікобіології була запропонована нова класифікація на основі генетичного аналізу. Згідно з нею кожен тип ПДГ позначено за абревіатурою гена, зміни експресії якого призводять до порушення глікозилювання. Однак як додаткову до генетичної і досі продовжують застосовувати номенклатуру 1999 р. Відповідно нової класифікації всі ПДГ розділено на такі групи:

– дефекти N-глікозилювання білків;

– дефекти О-глікозилювання білків, серед яких виділено підгрупи залежно від типу О-глікозилювання;

– дефекти глікозилювання глікозилфосфатидилінозитольних якорів (GPI-anchores);

– комбіновані дефекти глікозилювання, пов’язані із дефектами транспортерів моносахаридів і везикулярного транспорту в апараті Гольджі, унаслідок чого з’являються порушення як N-, так і О-глікозилювання. Окремо виділяють дефекти консервативного олігомерного комплексу Гольджі, який відповідає за ретроградний транспорт. Його дефекти призводять до порушення різних типів глікозилювання.

У запропонованій класифікації не розглянуто хвороби, пов’язані із дефектами глікозидаз, однак внаслідок впливу цих ферментів відбувається не тільки деградація, але й дозрівання N-гліканів і глікозилфосфатидилінозитольних якорів. Порушення функціонування окремих глікозидаз теж призводить до розвитку хвороб, зумовлених появою дефектів глікозилювання. Нижче розглянуто патогенетичні механізми розвитку та клінічну картину окремих ПДГ, в тому числі й тих, що не увійшли в номенклатуру 2009 р.

Найбільш поширеними й дослідженими за патогенетичним механізмом і клінічною картиною серед ПДГ є обумовлені дефектами ферментів і білків, необхідних для процесу N-глікозилювання білків.

Порушення активності специфічних ферментів, що забезпечують метаболізм глікозаміногліканів (стара назва – мукополісахариди), або їх повна відсутність призводить до розвитку так званих мукополісаридозів.

Мукополісахаридози (МПС) – це група спадкових хвороб сполучної тканини, спричинених порушенням обміну глікозаміногліканів (кислих мукополісахаридів) унаслідок генетично зумовленої неповноцінності ферментів, задіяних в їх розщепленні. У випадку розвитку мукополісахаридозів зазнає ураження система лізосомних ферментів, що беруть участь у катаболізмі глікозаміногліканів. Унаслідок ферментативної недостатності глікозаміно-глікани накопичуються у великій кількості в органах і тканинах, тому дані

хвороби відносять до хвороб накопичення. Порушується функціональний стан різних органів і систем, а оскільки глікозаміноглікани входять до складу сполучної тканини, то одним із провідних проявів мукополісахаридозів є системне ураження скелета, затримка фізичного розвитку, особливо у випадку типів IS, IV і VI.

Мукополісахаридози діагностують на основіиклінічних проявів, результатх рентгенологічного дослідження, визначенні екскреції із сечею глікозаміногліканів, дослідження активності специфічних ферментів у культурах клітин (фібробластах шкіри і лейкоцитах), амніотичної рідини (антенатальна діагностика). Лікування для більшості хворих симптоматичне; вони перебувають на обліку в різних фахівців – хірургів (видалення гриж), ортопедів (ортопедична корекція порушень опорно-рухового апарату), педіатрів (зважаючи на часті гострі респіраторні вірусні інфекції, серцево-судинну недостатність), оториноларингологів (порушення слуху, хронічні отити і синусити), офтальмологів, нейрохірургів і невропатологів (внутрішньочерепна гіпертензія). Прогноз за всіх форм несприятливий, тому що з віком посилюються зміни скелета, порушення функцій різних органів і систем. Профілактика розвитку цих захворювань полягає в проведенні медико-генетичного консультування й антенатальної діагностики (визначення активності ферментів і вмісту глікозаміногліканів у культурі клітин амніотичної рідини). Сучасні методи специфічного лікування ще дуже дорогі для поширеного застосування.

Приклад контрольних тестів

1. Зв'язок, який розщеплює α-амілаза слини:
а) α (1→4);
б) α (1→6);
в) β (1→4);
г) β (1→6).

2. Метал, що інгібує транспорт вуглеводів:
а) Li^{+};
б) Mg^{2+};
в) Co^{2+};
г) Mn.

3. Концентрація глюкози у крові людини становить у нормі:
а) 2,5–2,8 мМ/л;
б) 3,5–5,5 мМ/л;
в) 6,1–6,6 мМ/л;
г) 7,5–8,8 мМ/л.

4. Гормон, який активується за умови зниження концентрації цукру:
а) адреналін;
б) інсулін;
в) окситоцин;
г) кортизол.

5. Фермент, дефіцит якого призводить до неспроможності розщеплення лактози молока:
а) сахараза;
б) β-галактозидаза;
в) ізомальтаза;
г) глюкозидаза.

6. Фермент, відсутність якого провокує аглікогеноз:
а) фосфокіназа;
б) фосфофруктокіназа;
в) глюкозо-6-фосфотаза;
г) глікогенсинтаза.

7. Нирковий поріг для глюкози у людини:
а) 2,5–2,8 мМ/л;
б) 3,5–5,5 мМ/л;
в) 6,1–6,6 мМ/л;
г) 7,8–8,6 мМ/л.

8. До позапанкреатичної гіперглікемії не відносять:
а) цукровий діабет;
б) бронзовий діабет;
в) нервову гіперглікемію;
г) печінкову гіперглікемію.

9. Фермент, що розщеплює сахарозу:
а) інвертаза;
б) ізомальтаза;
в) β-галактозидаза;
г) амілаза.

10. Фермент, дефект якого призводить до фруктоземії:
а) фруктоінвертаза;
б) ізомальтаза;
в) фруктокіназа;
г) амілаза.

5. ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ЛІПІДІВ

Патологічні зміни в обміні ліпідів можуть з’являтися на різних його етапах і пов’язані із порушеннями:

1) процесів перетравлення і всмоктування жирів;

2) транспорту ліпідів і переходу їх у тканини;

3) обміну ліпідів у жировій тканині (надлишкове або недостатнє їх утворення і відкладення);

4) окиснення ліпідів у тканинах;

5) проміжного ліпідного обміну.

Порушення перетравлення і всмоктування жирів відбувається:

1) у випадку дефіциту панкреатичної ліпази, що є причина порушення розщеплення жиру у верхніх відділах тонкої кишки до жирних кислот, моногліцеридів, гліцерину;

2) дефіциту жовчних кислот, який є причина порушення емульгування жиру та зниження активності панкреатичної ліпази;

3) посиленої перистальтики тонкої кишки й ушкодження її епітелію, що проявляється порушенням активації панкреатичної ліпази;

4) надлишку в їжі іонів Са та Mg, у разі утворення нерозчинних у воді солей жирних кислот – мил;

5) авітамінозів А і В, нестачі холіну, порушення процесу фосфорилювання, що супроводжується гальмуванням усмоктування жиру.

Для діагностики визначають вміст у крові:

а) загальних ліпідів (тригліцеридів – 0,4–1,8 ммоль/л);

б) неетерифікованих (вільних) жирних кислот (до 180 мг/л);

в) холестерину (5,2– 6,1 ммоль/л);

г) фракції ліпопротеїнів.

У крові наявні всі фракції ліпідів, які містяться в тканинах людини. Основною їх транспортною формою в організмі є ліпопротеїни, які є комплекси ліпідів і білків у різних співвідношеннях (рис. 14).

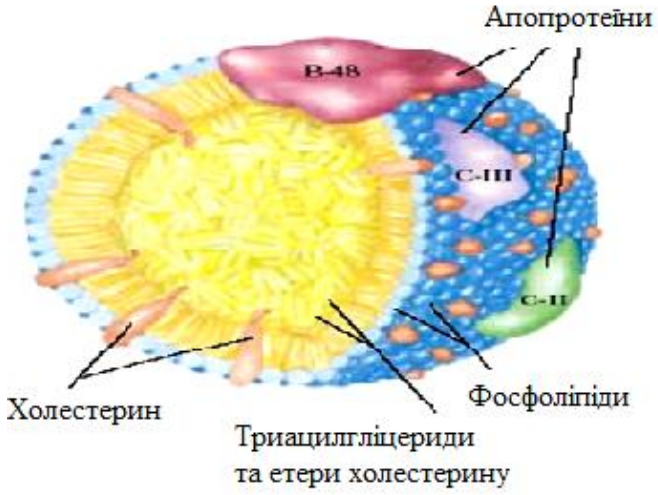


Рис. 14. Схематична структура ліпопротеїну

Вони проявляються фізично у вигляді щільності (густини), яка збільшується в разі зростання частки білка. За швидкістю осаджування під час центрифугування ліпопротеїни поділяють на такі основні класи:

1) хіломікрони (ХМ), що містять 2 % білка й 98 % ліпідів (головним чином екзогенних тригліцеридів), у нормі у плазмі натщесерце вони не містяться;

2) ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які містять 10 % білка і 90 % ліпідів (в основному тригліцеридів і холестерину). За електрофоретичною активністю (рухомістю) вони належать до пре-β-ліпопротеїнів;

3) ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), або β-ліпопротеїни, що містять 25 % білка і 75 % ліпідів (в основному вільний холестерин і його етери). Вони здатні транспортувати холестерин у клітини, тому є найбільш терогенні;

4) ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), або α-ліпопротеїни, які містять 50 % білка і 50 % ліпідів (фосфоліпідів і тригліцеридів). Вони здатні «забирати» надлишок холестерину із поверхні фібробластів, ендотеліальних і гладком'язових клітин і переносити його у печінку, звідки він або повертається у кров, або екскретується із жовчю, тому є антиатерогений (табл. 11).

Таблиця 11

Структура ліпопротеїдів

Складники	Хіломікрони	ЛПДНЩ	ЛПНЩ	ЛПВЩ
Ризик розвитку атеросклерозу	Суттєво не впливають на атерогенез	Проатерогенні	Проатерогенні	Антиатерогенні
Холестерин і етери холестерину	5 %	19 %	50 %	22 %
Тригліцериди	86 %	55 %	6 %	5 %
Фосфоліпіди	2 %	8 %	22 %	33 %
Білки	7 %	7 %	22 %	40 %
Апопротеїни	апо А, апо С, апо D	апо В-100	апо С, апо Е, апо В-100	апо В-48, апо А-І, апо А- ІІ.

Кожне підвищення рівня холестерину ЛПНЩ на 0,5 ммоль/л призводить до зростання відносного ризику смерті внаслідок ішемічної хвороби серця на 25 %. Збільшення кількості загальних ліпідів у сироватці крові (понад 2 ммоль/л) називають **гіперліпемією** (ГЛ), яка може бути:

1) аліментарною;

2) транспортною;

3) ретенційною.

Аліментарна гіперліпемія починає проявлятися через 2–3 год після вживання в їжу жиру, сягаючи максимуму через 4–6 год; через 9 год рівень жиру в крові повертається до норми. У випадку аліментарної гіперліпемії плазма (сироватка) крові має молочний колір, що зумовлено підвищеним вмістом у ній хіломікронів — хільоз.

Транспортну гіперліпемію виявляють у разі активації ліполізу, посиленої мобілізації жиру із депо та його транспорту в печінку. Цей процес активує вплив соматотропного, тиреотропного, тиреоїдних гормонів, адреналіну та глюкагону.

Ретенційна гіперліпемія розвивається у випадку затримки переходу нейтральних жирів із крові в тканини і пов'язана із затримкою розщеплення хіломікронів на люмінальній поверхні ендотеліоцитів через зниження активності ліпопротеїнової ліпази (ЛПЛ), що можливе за умов:

1) надлишкового надходження в організм або затримки виведення із організму NaCl, який є інгібітор ЛПЛ;

2) зниження продукції тканинними базофілами гепарину, який за нормальних умов стимулює утворення і активує ліпазу. У випадку атеросклерозу порушується вивільнення гепарину, що спричиняє розвиток гіперліпемії;

3) порушення співвідношення між концентрацією інсуліну та протиінсуліновими гормонами. Інсулін активує ЛПЛ, а його антагоністи пригнічують її, тому у випадку цукрового діабету розвивається виражена гіперліпемія;

4) надходження жовчних кислот у випадку застійної жовтяниці, які пригнічують ЛПЛ;

5) ушкодження люмінальної поверхні ендотеліоцитів, що супроводжується зниженням активності ЛПЛ.

Збільшення вмісту в плазмі крові ліпопротеїнів одного чи декількох класів називають **гіперліпопротеїнемією**. За Фрідрексеном (1967), розрізняють 5 типів гіперліпопротеїнемій, які можуть мати набутий чи спадковий характер.

Тип I – гіперхіломікронемія. Характеризується підвищеним вмістом у плазмі холестерину, ХМ і ТГ (виражений хільоз плазми), позаклітинним відкладенням ТГ у шкірі у вигляді еруптивних ксантом, гепатоспленомегалією – відкладенням жиру у стромі печінки і селезінки, абдомінальними коліками через мікроемболії брижових судин, схильністю до гострого панкреатиту. Атеросклероз не розвивається, оскільки ХМ не мають атерогенності.

Тип II – гіпер-β-ліпопротеїнемія, або сімейна гіперхолестеринемія (рівень загального холестерину у крові в 2–4 рази вищий за нормальний). Проявляється множинними горбкуватими ксантомами, розвитком атеросклерозу, коронарною недостатністю аж до розвитку інфаркту міокарда (навіть у дітей).

Тип III – сімейна дис-β-ліпопротеїнемія, або «флотуюча» гіперліпемія. Характерні високий рівень холестерину і ТГ у плазмі, ксантелазми, ліктьові й колінні ксантоми, жовтувато-коричневі відкладення ліпідів у шкірі на долонях,

атеросклероз коронарних артерій, периферичних судин і судин мозку, ожиріння, цукровий діабет, гіпотиреоз.

Тип IV – **гіперпре-β-ліпопротеїнемія**, або сімейна есенційна гіперліпемія. Клінічно проявляється загальним ожирінням, ожирінням печінки, цукровим діабетом, хронічними захворювання нирок, органними ангіопатіями, жировими відкладеннями в сітківці.

Тип V – поєднання гіперпре-β-ліпопротеїнемії і гіперхіломікронемії, або **комбінована гіперліпемія**. Характерні підвищений вміст у крові ХМ, ТГ і холестерину, гострий панкреатит, еруптивні ксантоми, гіперурікемія, нейропатія, парестезії рук і ніг.

Як особливий тип виділяють гіпер-α-ліпопротеїнемію, коли у практично здорових людей виявляють підвищений вміст у крові ЛПВЩ і β-ліпопротеїнового холестерину за нормального чи зниженого рівня інших фракцій ліпопротеїнів. Клінічні прояви відсутні. Механізм даного синдрому не відомий.

До патологічних станів, пов'язаних із порушенням ліпідного обміну, відносять одне із найпоширеніших захворювань – **атеросклероз**. Це хронічне захворювання, яке характеризується відкладанням в інтимі артеріальних судин β-ліпопротеїнів (ЛПНЩ) із подальшим розвитком сполучної тканини. Уперше термін було уведений Ф. Маршаллом у 1904 р. Він точно відображає зміни, які відбуваються в стінці судини у випадку даного захворювання. «Atheros» означає «каша» і вказує на формування в стінці судин кашоподібних відкладень, подальше їх склерозування (sclerosis) та ущільнення. Атеросклероз — поліфакторне захворювання. У його розвитку бере участь ціла низка «факторів ризику», що являють собою сукупність внутрішніх і зовнішніх умов, які у багато разів підвищують імовірність розвитку цього захворювання в людини. До таких факторів належать:

1) тривале психоемоційне напруження або психоемоційний стрес, що провокує зростання рівня катехоламінів у крові, які збільшують проникність ендотеліоцитів для β-ліпопротеїнів (ЛПНЩ);

2) спадкова схильність, яка обумовлює розвиток сімейної гіперхолестеремії або низьку активність рецепторів печінки до β-ліпопротеїнів, коли вони не захоплюються печінкою, а циркулюють у крові, що супроводжується розвитком гіпер-β-ліпопротеїнемії і гіперхолестеринемії;

3) порушення харчування – вживання їжі, багатої на холестерин і насичені жирні кислоти і бідної на ненасичені жирні кислоти;

4) гормональні порушення, хвороби обміну речовин – атеросклероз часто розвивається на тлі попередніх гормональних порушень (цукровий діабет, мікседема, зниження функції статевих залоз) або хвороб обміну речовин (подагра, ожиріння);

5) вік – із віком проявляється більша схильність до ангіоспазму, оскільки ендотеліоцити менше синтезують вазодилататорів (NO і простацикліну) і судини стають більш чутливими до вазоконстрикторів. Є дані, що за кожні 10

років синтез вазодилататорів знижується на 3 %. Ангіоспазм – причина ушкодження ендотелію;

6) стать (чоловіки хворіють у 3–4 рази частіше);

7) артеріальна гіпертензія;

8) інтоксикація – вплив алкоголю, нікотину, інтоксикація бактеріального та хімічного походження.

Порушення обміну жирів у жировій тканині найчастіше проявляється ожирінням, яке розвивається в разі патологічного надлишку тригліцеридів в організмі. Розрізняють первинне і вторинне ожиріння.

Первинне ожиріння – це хвороба, в основі якої – порушення адипоцитарно-гіпоталамічних інформаційних взаємозв'язків, за яких відбувається встановлення більш високого вихідного рівня ліпостату. Ліпостат – умовна назва системи, яка контролює незмінність ваги тіла. Центральною контролювальною ланкою у цій системі є гіпоталамус.

Ліпостатичний гомеостаз забезпечується шляхом прямих і зворотних сигнальних взаємодій між гіпоталамусом і жировою тканиною із її гормонами, а також між гіпоталамусом і шлунково-кишковим трактом із його гормональною системою. Ключовим механізмом розвитку первинного ожиріння є конкретні порушення гормонального зв'язку між жировою тканиною і гіпоталамусом.

Вторинне ожиріння – це синдром, який з'являється в організмі у випадку розвитку тих чи інших розладів, які підсилюють накопичення й послаблюють темпи використання тригліцеридів на фоні початково нормальних сигнальних взаємовідношень між адипоцитами та гіпоталамусом.

За механізмом розвитку (або за патогенезом) розрізняють такі типи ожиріння: аліментарне, дисрегуляційне та метаболічне.

Аліментарне ожиріння розвивається в тому випадку, коли людина вживає висококалорійну їжу (багату на білки, жири та вуглеводи), яка перевищує енерговитрати організму. Виділяють низку факторів, що суттєво впливають на співвідношення кількості спожитої їжі та енерговитрат організму.

Фактори, які провокують надмірне споживання їжі:

1) вживання алкоголю і приправ, які посилюють апетит;

2) порушення режиму харчування, приймання їжі у вечірні години;

3) надмірне харчування під час вагітності;

4) похилий вік. У ході старіння організму апетит зберігається, навіть може збільшуватися за зменшення основного обміну.

Фактори, що знижують енерговитрати організму:

1) гіподинамія, малорухливий спосіб життя;

2) зниження основного обміну.

Дисрегуляційне ожиріння пов'язане із порушенням мобілізації жиру із жирових депо й активацією ліпогенезу, що можливо внаслідок порушення нейрогормональної регуляції цих процесів, зокрема:

1) порушення функції гіпоталамуса, в якому вентромедіальне ядро – «центр ситості» – збуджується у результаті впливу глюкози. При цьому воно чинить гальмівний вплив на вентролатеральне ядро гіпоталамуса – «центр голоду». Пошкодження вентрамедіального ядра (запалення, травма) є причина збудження вентролатерального ядра і виникнення сильного відчуття голоду (булімії), що супроводжується поліфагією;

2) зниження тонусу симпатичної нервової системи та переважання тонусу парасимпатичної, що супроводжується: а) зменшенням вмісту катехоламінів і пригніченням ліполізу; б) збільшенням секреції інсуліну та активацією ліпогенезу. Таке явище має місце у разі дефіциту емоцій, тривалого сну;

3) гіперпродукції кортикотропіну (хвороба Іщенко–Кушинга) і глюкокортикоїдів (синдром Іщенко–Кушинга), коли глюкоза перетворюється на жири;

4) зниження функцій щитоподібної і статевих залоз, коли розвиток ожиріння пов'язаний зі зниженням основного обміну та пригніченням мобілізації жиру із жирових депо.

Метаболічне (генетичне) ожиріння спричиняють:

1) підвищена здатність до перетворення вуглеводів на жири (понад 50 %), що зумовлюється високою активністю генів, які кодують синтез ферментів гліколізу і пентозофосфатного циклу. Крім того, глюкоза є джерело ацетил-КоА, із якого синтезуються жирні кислоти. В організмі розвивається гіпоглікемія, яка є причина збудження вентролатеральноного ядра гіпоталамуса – «ядра голоду» – з'являється поліфагія;

2) спадково обумовлене зменшення синтезу адипоцитами лептину – регулятора апетиту, що супроводжується різким його підвищенням.

Розрізняють такі ступені ожиріння:

I – маса тіла перевищує нормальну на 20–29 %;

II – на 30–49 %;

III – 50–99 %;

IV – 100 % і більше.

Якщо жири, які надходять у клітини, не розщеплюються, не окиснюються і не виводяться із неї, то це свідчить про жирову інфільтрацію. Загальною причиною жирової інфільтрації вважають пригнічення активності окисних і гідролітичних ферментів ліпідного обміну (отруєння арсеном, хлороформом, авітамінози, вірусні інфекції). Найчастіше виявляють жирову інфільтрацію печінки, оскільки ендотелій капілярів цього органа не має обмежувальної мембрани і захоплює циркулюючі в крові хіломікрони (ХМ).

Порушення проміжного ліпідного обміну призводить до кетозу, що проявляється підвищенням рівня кетонових тіл – групи органічних сполук, які є проміжні продукти не тільки жирового, а і вуглеводного та білкового обмінів у крові (кетонемія) і виділення їх у підвищеній кількості із сечею (кетонурія). Кетонові тіла (ацетооцтова кислота, β-гідроксимасляна кислота, ацетон) синтезуються у печінці із ацетил-КоА, який утворюється під час β-окиснення жирних кислот, окисного декарбоксилювання пірувату в процесі обміну

глюкози, із кетогенних амінокислот (лейцин, фенілаланін, тирозин, триптофан та ін.).

Групу спадкових хвороб, пов'язаних із накопиченням у клітинах різних продуктів метаболізму ліпідів, називають **ліпідозами**.

Хвороба Німана–Піка (сфінголіпідоз). Це спадкова ензимопатія, що характеризується накопиченням сфінгомієліну в мозку, печінці й розвивається за дефекту ферменту сфінгомієлінази. Успадковується аутосомно-рецесивно.

Клінічнічна картина: ранній початок і злоякісний перебіг захворювання, затримка психомоторного розвитку, спастичний тетрапарез, глухота, сліпота; прогресуюча гепато- і спленомегалія; коричневий відтінок шкірних покривів, на очному дні – вишнево-червона пляма.

Хвороба Гоше – спадкове захворювання обміну ліпідів, пов'язане із накопиченням цереброзидів у клітинах нервової і ретикулоендотеліальної системи. Хвороба обумовлена дефектом лізосомного ферменту, успадкованого за аутосомно-рецесивним типом. Гостра форма захворювання (дитячий тип): із перших місяців життя затримка фізичного і нервово-психічного розвитку, гіпотрофія, гіпертонія м'язів, опістотонус, судоми, тризм; гепатоспленомегалія, дихальна недостатність, зміна кісткової системи, поява болю під час руху в трубчастих кістках, летальний кінець протягом 1-го року життя. Хронічна форма (ювенільний тип): може розвинутися в будь-якому віці; спленомегалія, анемія, геморагічний синдром; деформація скелета; коричнева або охряна пігментація на передній поверхні ніг.

Хвороба Тея–Сакса – в основі якої – порушення обміну гангліозидів, їх підвищене відкладення у сірій речовині мозку, печінці, селезінці. Дефект гексозамінідази. Тип успадкування – аутосомно-рецисивний.

Маніфестує в 3–4 міс.; характерні млявість, пасивність, апатичність; відмова від їжі, блювання, зригування; затримка психомоторного розвитку, гепатоспленомегалія; прогресуюча деградація інтелекту аж до ідіотії; різні паралічі, у тому числі псевдобульбарний із розладом ковтання; атрофія сосків зорових нервів і наявність вишнево-червоної плями в макулярній області; зниження активності гексозамінідази. Розвиток глухоти й сліпоти, значне схуднення, летальний кінець упродовж 1–1,5 року.

Приклад контрольних тестів

1. Усі жовчні кислоти синтезуються:
а) із холестерину;
б) фосфоліпідів;
в) тригліцеридів;
г) немає правильної відповіді.

2. Триацилгліцериди розщеплюються в результаті впливу ліпаз:
а) на гліцерин і 3 жирні кислоти;
б) гліцерин і 2 жирні кислоти;
в) фосфат і 3 жирні кислоти;
г) фосфат і 2 жирні кислоти.

3. До складу ліпопротеїдів високої щільності входить:
а) більший % холестерину і менший тригліцеридів;
б) більший % фосфоліпідів і менший тригліцеридів;
в) більший % тригліцеридів і менший холестерину;
г) більший % тригліцеридів і менший фосфоліпідів.

4. Концентрація холестерину в нормі:
а) 22–49 ммоль/л;
б) 53–116 ммоль/л;
в) 118–150 ммоль/л;
г) 161–189 ммоль/л.

5. Родинна гіперхолестеринемія розвивається:
а) у випадку збільшення продукування апоВ;
б) дефекту ЛПНЩ-рецепторів;
в) дефіциту ліпопротеїнліпази;
г) збільшення продукування ТГ.

6. Фермент, за допомогою якого відбувається етерифікація холестерину жирною кислотою:
а) фоліпаза С;
б) холінестераза;
в) ацилтрансфераза лецитину;
г) феритинтрансфераза.

7. Білок, що транспортує в організмі людини жирні кислоти:
а) альбумін;
б) актин;
в) міозин;
г) не транспортуються взагалі.

8. Ліпопротеїни, які є основні переносники екзогенних жирів:
а) ЛПВЩ;
б) ЛПНЩ;
в) ЛПДНЩ;
г) ХМ.

9. У випадку абеталіпопротеїнемії в крові відсутні:
а) β-ліпопротеїни;
б) ХМ;
в) ЛПНЩ;
г) β-ліпопротеїни, ХМ і ЛПНЩ.

10. Хвороба Тея–Сакса виникає:
а) у випадку збільшення продукування апоВ;
б) дефекту ЛПНЩ-рецепторів;
в) дефіциту гексозамінідази;
г) збільшення продукування ХМ.

Список рекомендованої літератури

Березов, Т.Т. Биологическая химия [Текст] / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – М.: Медицина, 1982. – 750 с.

Генделека, Г.Ф. Превентивная диабетология [Текст] / Г.Ф. Генделека. – Одесса: ВМВ, 2013. – 608 с.

Дедов, И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу [Текст] / И.И. Дедов // Вестн. РАМН. – 2012. – № 1. – С. 7–13.

Распространенность сахарного диабета 2 типа и других нарушений углеводного обмена в зависимости от критериев диагностики [Текст] / А.В. Древаль [и др.] // Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 116–121.

Лабораторные методы исследования в клинике [Текст]: справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 364 с.

Ленинджер, А. Основы биохимии [Текст]: в 3 т. / А. Ленинджер. – М.: Мир, 1985. – Т.2. – 731 с.

Марри, Р. Биохимия человека [Текст]: в 2 т. / Р. Марри. – М.: Мир, 1993. – Т.1. – 612 с.

Мецлер, Д. Биохимия [Текст]: в 3 т. / Д. Мецлер. – М.: Мир, 1980. – Т.2. – 606 с.

Николаев, А.Я. Биологическая химия [Текст] / А.Я. Николаев. – М.: Высш. шк., 1989. – 495 с.

Руководство по клинической лабораторной диагностике [Текст]: в 3 т. / под ред. М.А. Базарновой. – К.: Вища шк., 1990. – Т3. – 319 с.

Ушакова, Г.О. Методичні вказівки до вивчення курсу «Клінічна біохімія» [Текст] / Г.О.Ушакова, Є.О. Лепьохін. – Д.: ДДУ, 1995. – 55 с.

Zilva, J. F. Clinical chemistry in diagnosis and treatment [Text] / J.F Zilva. – NY: Year Book Medical Publishers, Ins. – 1988. – 490 p.

Kaplan, L.A. Clinical chemistry. Theoty, analysis, and correlation [Text] / L.A. Kaplan, A.J. Pesce. – 2nd ed. – NY: The C.V. Mosby Company, 1989. – 1150 p.

Зміст

Вступ	3
1. Водно-електролітний обмін	4
1.1. Водний баланс	4
1.2. Регуляція водно-сольового обміну	7
1.3. Порушення водно-сольового балансу	8
1.4. Кислотно-основна рівновага	13
2. Основи патохімії білків крові	19
3. Небілкові нітроґенні компоненти	34
4. Патохімія вуглеводного обміну	52
5. Порушення обміну ліпідів	70
Список рекомендованої літератури	78

Темплан 2018, поз.14

Навчальне видання

Галина Олександрівна Ушакова

Біохімія патологічних процесів
Навчальний посібник

Редактор Л.В. Дмитренко
Техредактор Т.І. Севост'янова
Коректор Л.В. Дмитренко

Підписано до друку 27.03.2018. Формат 60х84/16. Папір друкарський.
Друк плоский. Ум. друк. арк.4,7. Ум. фарбовідб.4,7. Обл.-вид. арк.
Тираж 100 пр. Зам. № .

РВВ ДНУ, просп. Гагаріна,72, м. Дніпро, 49010.
ПП «Ліра ЛТД», вул. Наукова, 5, м. Дніпро, 49107.
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру
серія ДК № 6042 від 26.02.2018 р.