

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЮРІЯ ФЕДЬКОВИЧА**

**Навчально-науковий інститут біології, хімії та біоресурсів
Кафедра біохімії та біотехнології**

**БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ РОЗВИТКУ НЕФРОТИЧНОГО
СИНДРОМУ ЗА УМОВ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ**

Кваліфікаційна робота

Рівень вищої освіти – перший (бакалаврський)

Виконала:

студентка 4 курсу, 411 групи

Мельник Даша Іванівна

Керівник:

кандидат біологічних наук,

асистент **Николайчук І.М.**

До захисту допущено
на засіданні кафедри
протокол № _____ від _____ 2025 р.
Зав. кафедрою _____ доц. Волощук О.М.

Чернівці – 2025

АНОТАЦІЯ

Бакалаврська робота присвячена аналізу біохімічних маркерів розвитку нефротичного синдрому за умов перебігу хронічного гломерулонефриту. У роботі проаналізовано показники загального клінічного аналізу крові (кількість еритроцитів та концентрація гемоглобіну), біохімічного аналізу крові (рівень загального білка, холестеролу та триацилгліцеролів) та вмісту білка в сечі хворих хронічним гломерулонефритом.

Показано, що перебіг загострення хронічного гломерулонефриту супроводжується зниженням концентрації гемоглобіну, що характеризується анемією середньої важкості, тоді як наявність нефротичного синдрому додатково виражається еритроцитопенією.

У хворих хронічним гломерулонефритом спостерігається виражена азотемія внаслідок надлишкового вмісту в сироватці крові азотистих продуктів білкового обміну – сечовини та креатиніну з одночасним розвитком нефротичної протеїнурії за умов супутнього нефротичного синдрому.

Перебіг хронічного гломерулонефриту, який супроводжується вираженою гіпопротеїнемією та розвитком гіперліпідемії (з підвищенням рівня загального холестеролу та триацилгліцеролів), є характерним біохімічним маркером формування нефротичного синдрому.

Ключові слова: сечовина, креатинін, загальний протеїн, загальний холестерол, триацилгліцероли, гемоглобін, еритроцити, гломерулонефрит, нефротичний синдром

ABSTRACT

The bachelor's thesis is dedicated to the analysis of biochemical markers of nephrotic syndrome development in the course of chronic glomerulonephritis. The study analyzes the indicators of the general clinical blood test (erythrocyte count and hemoglobin concentration), biochemical blood analysis (total protein, cholesterol, and triacylglycerol levels), and urine protein content in patients with chronic glomerulonephritis.

It was shown that exacerbation of chronic glomerulonephritis is accompanied by a decrease in hemoglobin concentration, which is characteristic of moderate anemia, while the presence of nephrotic syndrome is additionally manifested by erythrocytopenia.

Patients with chronic glomerulonephritis exhibit pronounced azotemia due to the excessive content of nitrogenous waste products of protein metabolism – urea and creatinine – in the blood serum, along with the development of nephrotic-range proteinuria in the presence of nephrotic syndrome.

The course of chronic glomerulonephritis, accompanied by marked hypoproteinemia and the development of hyperlipidemia (with increased levels of total cholesterol and triacylglycerols), serves as a characteristic biochemical marker of nephrotic syndrome formation.

Key words: urea, creatinine, total protein, total cholesterol, triacylglycerols, hemoglobin, erythrocytes, glomerulonephritis, nephrotic syndrome

Кваліфікаційна робота містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів наукових досліджень інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Д.І. Мельник

(підпис)

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Етіологія та патогенез хронічного гломерулонефриту.....	7
1.2. Ключові чинники прогресування хронічного гломерулонефриту.....	10
1.3. Основні критерії розвитку нефротичного синдрому.....	12
1.4. Клініко-біохімічні маркери перебігу нефротичного синдрому.....	16
Розділ II. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	18
2.1. Об'єкти та методи досліджень.....	18
2.2. Визначення вмісту загального білка у крові.....	18
2.3. Визначення вмісту креатиніну в крові.....	19
2.4. Визначення вмісту сечовини в крові.....	20
2.5. Визначення вмісту загального холестеролу в крові.....	21
2.6. Визначення вмісту триацилгліцеролів у сироватці крові.....	22
2.7. Визначення вмісту загального білка в сечі.....	23
2.8. Статистична обробка результатів.....	23
Розділ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	24
ВИСНОВКИ.....	35
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	36
ДОДАТКИ.....	41

ВСТУП

У зв'язку зі значною розповсюдженістю проблема гломерулонефриту (ГН), що часто характеризується прогресуючим перебігом, ранньою інвалідизацією та несприятливим прогнозом у плані хронічної ниркової недостатності все більше привертає увагу дослідників [1].

За даними сучасних джерел літератури [2, 3] у виникненні та прогресуванні більшості хвороб нирок провідну роль відіграє мембранна патологія, що супроводжується імунозапальними процесами та гіпоксією. Відомо, що у розвитку прозапального стану при хронічній хворобі нирок (ХХН) значну роль відіграють цитокіни, які функціонують як первинні або вторинні медіатори. Підвищені рівні таких цитокінів, як інтерлейкін-1 β , фактор некрозу пухлин- α , ІЛ-6, ІЛ-13 сироватки тісно корелюють з підвищеним ризиком смертності. Аналіз сучасної наукової літератури з даної проблематики свідчить про наявність численних дискусійних питань щодо ролі цитокінів у прогресуванні хронічної хвороби нирок. На сьогодні відсутня уніфікована точка зору стосовно їхнього прогностичного значення та клінічної цінності. Зокрема, інтерлейкіни 1, 6 та 18 (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-18) беруть участь у патогенезі ХХН різної етіології, а підвищення рівня окремих з них, зокрема ІЛ-1, асоціюється з прогресуванням ниркової дисфункції [4].

Нефрит визначається як первинне ураження нирок, що охоплює всі компоненти нефрону та має імунозапальне походження. У випадку переважного залучення гломерулярного апарату діагностується гломерулонефрит, а при виявленні бактеріальної етіології – пієлонефрит [5].

Гломерулонефрит є гетерогенною групою імунозапальних захворювань клубочків нирок, що характеризуються різноманітністю етіологічних чинників, клінічного перебігу та прогнозу. Основним механізмом його розвитку є формування імунних комплексів з аутоантитілами до структур ниркової тканини та їх відкладання на базальній мембрані гломерулярних клітин. Це зумо-

влює порушення клубочкової фільтрації, зміну транспорту протеїнів, електролітів та порушення синтезу біологічно активних речовин. Окрім гломерулярного ураження, при гломерулонефриті нерідко спостерігається й тубулярне ушкодження, що супроводжується порушенням концентраційної здатності нирок і розвитком ензимурії [6, 7].

Хронічний гломерулонефрит може розвиватися як наслідок перенесеного гострого процесу або бути самостійною патологічною формою. У більшості випадків захворювання виявляється випадково, при виявленні протеїнурії під час обстеження з іншого приводу. Основна небезпека хронічного перебігу полягає в поступовій втраті функціонального резерву нирок з переходом у хронічну ниркову недостатність [8].

Уніфіковані патофізіологічні механізми прогресування нефропатій – зокрема, гемодинамічні та морфологічні зміни, активація месенджерів ушкодження клітин та стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – відкривають перспективи для створення єдиного підходу до діагностики ниркових уражень. Водночас інвазивність існуючих методів дослідження та необхідність їх виконання в умовах спеціалізованих нефрологічних відділень обмежують їх широке застосування [9].

У зв'язку з цим зростає зацікавленість до використання біохімічних маркерів, які дозволяють оцінити активність та стадію ниркового процесу, прогнозувати морфологічні зміни в нирках, а також здійснювати моніторинг ефективності терапії. До таких маркерів належать, зокрема, цистатин С, ліпокалін та інтерлейкін-18, які дають змогу диференціювати гломерулярні та тубулярні ураження нирок [10].

Враховуючи описані вище літературні дані, **мета роботи** полягала в порівняльному аналізі клінічних та біохімічних маркерів розвитку нефротичного синдрому у хворих із хронічним гломерулонефритом.

РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Етіологія та патогенез хронічного гломерулонефриту

Серед уражень нирок ГН займає провідну позицію, оскільки є основною етіологічною причиною розвитку хронічної хвороби нирок. Соціальна значущість проблеми гломерулонефриту зумовлена високим рівнем захворюваності серед осіб молодого віку, що супроводжується ранньою інвалідизацією та підвищеним ризиком передчасної смертності.

Хронічний гломерулонефрит характеризується поступовим прогресуванням патологічного процесу з розвитком склеротичних змін у паренхімі нирок, що зрештою призводить до формування хронічної ниркової недостатності (ХНН). Для таких пацієнтів єдиним методом лікування на термінальних стадіях захворювання залишається замісна ниркова терапія. За даними літератури, середній вік хворих із ХНН становить 40 ± 5 років [11].

Під терміном «гломерулонефрити» об'єднані різні за походженням, морфологічним проявом, перебігом та наслідками імунозапальні патології, що вражають переважно клубочковий апарат нирок і супутніми клінічними ознаками – протеїнурією, гематурією, набряками, артеріальною гіпертензією (АГ), зниженням функції нирок [12].

Гломерулонефрит може бути первинним (ідіопатичним), клінічні прояви якого обмежуються тільки нирками, і вторинним: в межах системного захворювання (системний червоний вовчак, васкуліти), метаболічних порушень (цукровий діабет), генералізованих інфекцій (інфекційний ендокардит, туберкульоз, ВІЛ-інфекції, гепатити В і С), хронічні інтоксикації (алкогольна хвороба, наркоманія). Виділяють також вроджені або спадкові форми захворювання: синдром Альпорта, хвороба Фабрі, вроджений нефротичний синдром (фінського, французького типу тощо) [13].

Етіологію хронічного гломерулонефриту вдається уточнити лише в 5-10 % випадків. Причинні фактори в більшості випадків ХГН не відомі. Інфекції залишаються на першому місці серед етіологічних причин хронічного гломерулонефриту (бактеріальні, вірусні, паразитарні, грибові). Пухлини (рак

нирок, легень, підшлункової залози), метаболічні порушення, нефропатія вагітних – також значущі пускові чинники розвитку аутоімунного процесу. Особлива роль відводиться генетичним факторам (наявність вроджених і набутих мутацій в низці генів, відповідальних за синтез білків, що входять до складу базальної мембрани клубочків і подоцитів) [14].

В основі патогенезу хронічного гломерулонефриту в переважній більшості випадків лежать імунні механізми. Пошкодження клубочків зумовлено двома типами імунопатологічних реакцій: виробленням аутоантитіл до базальної мембрани клубочків або появою в клубочках імунних комплексів. Імунні комплекси (ІК) або спочатку формуються в клубочку, або після їх фагоцитозу *in situ* макрофагами та іншими імунними клітинами можуть надходити у кровоплин і ставати циркулюючими імунними комплексами (ЦІК), що вторинно пошкоджують клітини-мішені. Антитіла до базальної мембрани і ЦІК запускають процеси аутоімунного запалення за участю багатьох імунокомпетентних клітин (нейтрофільні лейкоцити, тромбоцити, моноцити-макрофаги, лімфоцити) та гуморальних систем (комплементу, коагуляції, брадикінінової, простагландинової тощо), безлічі медіаторів клітинного пошкодження (фактор некрозу пухлини- α , інерлейкін-2, інтерлейкін-6, γ -інтерферон) [15].

Для більшості дифузних захворювань нирок характерний прогресуючий перебіг із поступовою заміною кількості функціонуючих нефронів склеротичною тканиною та формуванням незворотної стадії хвороби, а також розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН), яка на термінальній стадії характеризується різким зниженням усіх функцій нирок і потребує проведення замісної ниркової терапії, зокрема програмного гемодіалізу, перитонеального діалізу або трансплантації нирки [16].

Окрім імунного запалення в прогресуванні ниркового пошкодження велике значення мають неімунні механізми. При склерозуванні або запальному пошкодженні $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ частини клубочків істотно порушується системна і внутрішньониркова гемодинаміка (системна та внутрішньоклубочкова гіпертонія з

подальшою гіперфільтрацією). За умов гіперфільтрації різко збільшується навантаження на решту клубочків, що вимагає підвищення внутрішньоклітинного обміну, постачання киснем, глюкозою. За відсутності достатньої компенсації розвивається ішемія клубочка. Базальна мембрана додатково пошкоджується, через неї проходять макромолекули білків і ліпідів, які потрапляють в мезангій. Мезангіальні клітини сприймають макромолекули як фактори росту, що стимулюють їх проліферацію та надлишкове утворення мезангіального матриксу, що виступає передумовою склерозу клубочка [17].

Ключову роль у розвитку гемодинамічних порушень в ниркових клубочках відіграє активація ангіотензину II, що виробляється локально в нирковій тканині. Саме цей гормон викликає спазм еферентної артерії ниркового клубочка та підвищення внутрішньоклубочкового тиску, що сприяє гіперфільтрації. Водночас він підсилює проникність клубочкового фільтра, збільшує протеїнурію, яка, з одного боку, є маркером і наслідком гемодинамічних порушень, а з іншого, тривала та виражена протеїнурія негативно впливає на каналцевий апарат нирок і викликає розвиток інтерстиціального склерозу. Результати аналізу даного механізму склерозування лягли в основу появи концепції потенційного захисту нирок фармакологічною блокадою ефектів ангіотензину II. Це досягається використанням інгібіторів ангіотензинперетворюючих ферментів або блокаторів рецепторів ангіотензину II. На сьогодні ці препарати пригнічують активність ренін-ангіотензинової системи і розглядаються як препарати першої лінії серед нефропротекторів [18].

Друга група – це метаболічні порушення. Найбільша увага приділяється порушенням ліпідного обміну. Особливо часто вони спостерігаються у хворих на хронічний гломерулонефрит нефротичного типу. Основною тенденцією є збільшення вмісту загального холестеролу, триацилгліцеролів, ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), збільшення коефіцієнта атерогенності. Висунута теорія про нефротоксичність ліпідів та їх значення в прогресуванні ураження ни-

рок. Провідним чинником пошкоджувальної дії ліпідів на нирки є їх накопичення в ниркових структурах, яке індукує склерозування, що обґрунтовує призначення гіполіпідемічних препаратів [19].

1.2. Ключові чинники прогресування хронічного гломерулонефриту

Особливу увагу в контексті хронічного гломерулонефриту (ХГН) привертає вивчення патогенетичних чинників його прогресування. Морфологічним підґрунтям розвитку хронічної ниркової недостатності при ХГН є гломерулосклероз, дистрофічні й атрофічні зміни епітелію канальців, а також склероз інтерстицію. Провідними морфофункціональними ознаками прогресування ХГН вважаються клітинна проліферація та надмірне накопичення позаклітинного матриксу. Сучасні уявлення про перебіг ниркових захворювань вказують на вирішальну роль гемодинамічних порушень, структурно-клітинних змін (зокрема, дисбалансу між синтезом та деградацією компонентів позаклітинного матриксу), активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та секреції медіаторів клітинного ушкодження [20, 21].

Гемодинамічні механізми посідають важливе місце в патогенезі ХГН. Підвищення артеріального тиску та зниження швидкості клубочкової фільтрації сприяють розвитку внутрішньониркової гіпертензії. Ці адаптаційні зміни супроводжуються порушенням цілісності капілярної стінки клубочка, підвищенням її проникності, утворенням мікротромбів і формуванням мікроаневризм [22].

Одним із ключових патогенетичних компонентів при ХГН є активація РААС, зокрема ангіотензину II (Ang II), який утворюється як системно, так і локально в тканинах нирок, серця й судин. Концентрація ангіотензину II у нирках може у тисячі разів перевищувати рівень у системному кровотоці [18]. Його гемодинамічна дія спрямована на підтримання фільтраційного тиску в клубочках шляхом вазоконстрикції, що за умов зменшення кількості функці-

онуючих нефронів сприяє розвитку внутрішньоклубочкової гіпертензії та гіперфільтрації. Крім того, ангіотензин II є потужним індуктором клітинної проліферації та продукції факторів росту [23].

Ангіотензин II також здатен трансформувати фібробласти в активні міофібробласти, що займають перигломерулярний та перитубулярний простори й продукують компоненти позаклітинного матриксу, сприяючи тубулоінтерстиціальному фіброзу. Дані експериментальних досліджень підтверджують, що тривале введення ангіотензину II тваринам призводить до атрофії й дилатації каналців, інфільтрації ниркової тканини моноцитами та розвитку інтерстиціального фіброзу. Наявність міофібробластів в інтерстиції корелює з розповсюдженістю тубулоінтерстиціального ураження та несприятливим клінічним прогнозом [24].

Канальцеві клітини відіграють важливу роль у патогенезі інтерстиціального фіброзу, реагуючи на ангіотензин II, цитокіни та фактори росту, які вивільняються при пошкодженні клубочків. Це підкреслює важливість ангіотензину II у розвитку нефросклерозу й тубулоінтерстиціального фіброзу – провідних компонентів термінальної стадії ХНН.

Сучасні дослідження свідчать, що ступінь зниження швидкості клубочкової фільтрації більше корелює зі ступенем тубулоінтерстиціального, а не гломерулярного ураження. Гломерулярне пошкодження не призводить до хронічної ниркової недостатності, коли немає змін в інтерстиції. Виявлено також кореляцію між щільністю клітинної інфільтрації інтерстицію та зниженням функціональних показників нирок при ХГН. Крім того, фібробласти з уражених нирок демонструють підвищену мітотичну активність (приблизно в 15 разів) і в 3–5 разів вищу швидкість синтезу колагену порівняно з клітинами нормальної тканини [25].

Тубулярна ішемія та протеїнурія спричиняють ушкодження клітин каналців, що супроводжується секрецією прозапальних цитокінів та факторів росту, які залучають до інтерстицію макрофаги та Т-лімфоцити. Крім того,

ушкоджені канальцеві клітини синтезують екстрацелюлярні білки, що призводить до розширення інтерстицію, гіпоксії канальцевих структур та формування тубулярної атрофії. Унаслідок прогресуючих запальних, склеротичних і атрофічних процесів відбувається стійке зниження функціонального резерву нирок. Оскільки основну роль у реабсорбції білка відіграють проксимальні канальцеві клітини, їх ушкодження має визначальне значення для розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу. Акумуляція позаклітинного матриксу збільшує відстань між канальцевими клітинами та капілярами, погіршуючи оксигенацію, що посилює ішемічне ушкодження. Ці патогенетичні механізми є характерними як для початкових стадій тубулоінтерстиціального ураження, так і для його подальшого прогресування, що зрештою завершується атрофією канальцевого епітелію [26].

1.3. Основні критерії розвитку нефротичного синдрому

Нефротичний синдром (НС) – це своєрідний клініко-лабораторний комплекс, за допомогою якого виявляють різні види нефропатій, як первинні (самостійні), так і вторинні (симптоматичні). Нефротичний синдром ускладнює перебіг ниркових захворювань приблизно у 20 % випадків. Найчастіше він діагностується у дорослих пацієнтів віком 30–40 років, рідше – у дитячому та старечому віці.

Основними критеріями нефротичного синдрому є:

- ✓ протеїнурія – коли білка виділяється більше 3,5 г на добу;
- ✓ гіпоальбумінемія (коли рівень протеїнів у крові менше 30 г/л);
- ✓ гіпопротеїнемія;
- ✓ набряки;
- ✓ гіперліпедемія [27].

Серед провідних етіологічних чинників розвитку нефротичного синдрому найчастіше відзначаються гломерулонефрити, амілоїдоз нирок і діабетичний гломерулосклероз. На ранніх етапах формування синдрому ключову роль відіграють механізми, що зумовлюють:

- ✓ пошкодження мембран і клітин клубочків під впливом етіологічного чинника;
- ✓ розвиток імуноалергічної відповіді, що супроводжується підвищеним вмістом імуноглобулінів, компонентів системи комплементу та циркулюючих імунних комплексів у крові, які також ідентифікуються в тканині нирок;
- ✓ активацію запального процесу, що проявляється порушенням мікроциркуляції, підвищеною проникністю мікросудин, лейкоцитарною інфільтрацією тканини та проліферативними змінами.

Важливими патогенетичними ланками нефротичного синдрому є:

- ✓ підвищення проникності клубочкового фільтраційного бар'єра;
- ✓ порушення каналцевої реабсорбції білка з її початковим підвищенням і подальшим зниженням, а також стимуляція синтезу ліпопротеїнів у гепатоцитах.

У хронічному перебігу ці зміни спричиняють пошкодження епітеліальних клітин каналців, розвиток дистрофічних процесів та порушення механізмів реабсорбції і секреції, що веде до прогресування протеїнурії.

Гіпоальбумінемія зумовлює посилену продукцію ліпопротеїнів у печінці. Формуванню гіперліпопротеїнемії та гіперхолестеролемії також сприяє активація ферментів, що стимулюють синтез холестеролу, і зниження активності ліпопротеїнової ліпази внаслідок втрати її активаторів із сечею. У результаті спостерігається постійне підвищення концентрації загальних ліпідів, холестеролу та фосфоліпідів у плазмі крові, що прямо корелює з рівнем гіпоальбумінемії [28].

В основі нефротичного синдрому лежить пошкодження клубочкового фільтра з подальшим підвищенням його проникності для білків плазми крові. Судячи з переліку захворювань, що призводять до розвитку НС, можна говорити про різні механізми пошкодження капілярної стінки. Найбільш типовим вважають імунне ушкодження. Таке уявлення про нефротичний синдром ґрунтується

на принциповому погляді на хвороби нирок як на захворювання імуно-запального характеру. Імунні механізми, зокрема, активація системи комплементу, утворення імунних комплексів, осідання їх на базальній мембрані зумовлюють низку клітинних реакцій імунного запалення (клітинна інфільтрація тканин, фагоцитоз, вихід лізосомальних ферментів і інших продуктів дегрануляції лейкоцитів). Внаслідок цих механізмів відбувається пошкодження мембрани клубочка, що зумовлює масивну протеїнурію з розвитком нефротичного синдрому [22].

Інший шлях розладів судинної проникності – мікроангіопатія, характерна для цукрового діабету та діабетичного гломерулосклерозу. При амілоїдозі нирок відбувається відкладення амілоїду в стінці капілярів клубочка, що призводить до деструкції гломерулярної мембрани.

Пошкодження капілярної стінки супроводжується **протеїнурією**. Масивна протеїнурія з добовим виділенням більше 3,5 г білка є основним симптомом нефротичного синдрому. Оскільки білки сечі при НС мають плазмове походження, їх порівняльне вивчення представляє інтерес, зокрема, для визначення ступеня селективності протеїнурії, яка іноді використовується для оцінки прогнозу нефропатії. Селективна протеїнурія спостерігається при ізольованому пошкодженні подоцитів, неселективна – за умов ураження базальної мембрани [25].

Гіпопротеїнемія, яка розвивається внаслідок значної протеїнурії, є патогномонічною ознакою нефротичного синдрому. Рівень загального білка в сироватці крові при цьому знижується до 40-30 г/л, а в тяжких випадках – до 25 г/л. Поглиблення гіпопротеїнемії може бути зумовлене додатковими факторами, такими як втрата білка через шлунково-кишковий тракт, підвищений катаболізм білків, включаючи імуноглобуліни, а також зниження каналцевої реабсорбції білка внаслідок білкової блокади лімфатичної системи нирок і набряку інтерстицію.

Поряд зі зниженням рівня загального білка відбувається зниження рівня альбумінів, розвивається **гіпоальбумінемія**. Основною причиною гіпоальбуміне-

мії є підвищена фільтрація альбуміну через пошкоджену стінку капілярів клубочка та неповна його реабсорбція в каналцях. У розвитку гіпоальбумінемії велике значення має також перехід альбуміну в набрякову рідину, особливо при значних порожнинних набряках. Концентрація альбуміну в абдомінальному і плевральному трансудаті коливається від 1 до 5 г/л. При розвитку великих набряків з плазми крові в набрякову рідину переходить більше 30 г білка [29].

Гіпоальбумінемія призводить до зниження онкотичного тиску. Окрім цього при НС виявляють й інші ознаки диспротеїнемії – майже завжди виражена гіпер- α 2-глобулінемія, іноді виявляється гіпер- γ -глобулінемія (при вовчаковій та рідше амілоїдній етіології нефротичного синдрому), для нефротичного типу нефриту зазвичай характерна гіпо- γ -глобулінемія [1, 8].

Патогенез формування нефротичних *набряків* включає низку патофізіологічних механізмів, які призводять до затримки натрію та води з подальшим їх накопичення в інтерстиції. До початку 80-х років ХХ століття центральною ланкою в розвитку нефротичного набряку визнавалося зниження онкотичного тиску внаслідок гіпоальбумінемії. Зниження онкотичного тиску плазми і підвищення судинної проникності призводять до виходу рідини в інтерстиціальний простір з подальшим розвитком гіповолемії (зменшення об'єму циркулюючої крові). Гіповолемія викликає компенсаторну активацію синтезу реніну з наступною посиленою продукцією альдостерону, антидіуретичного гормону з затримкою натрію та води. Внаслідок низького онкотичного тиску плазми затриманий сольовий розчин розподіляється в основному в інтерстиціальному просторі. Ця теорія, яка в даний час називається «класичною», або теорією «неповного русла», підтверджувалася виявленням високих показників активності реніну та секреції альдостерону у багатьох хворих із нефротичним синдромом [15, 17].

Важлива ознака нефротичного синдрому – *гіперліпідемія* з підвищеним вмістом в крові холестеролу, β -ліпопротеїнів, триацилгліцеролів. Гіперліпідемія, гіперхолестеролемія виникають компенсаторно у відповідь на зниження вмісту альбумінів в сироватці крові. Пояснюється це тим, що синтез альбуміну

і холестеролу здійснюються загальними метаболічними шляхами. Тому при розвитку гіпоальбумінемії компенсаторно зростає синтез ліпопротеїнів та холестеролу в печінці.

Дослідження останніх років [30] показали, що гіпоальбумінемія – це не єдина причина порушення метаболізму ліпідів. Дуже важливою причиною дисліпідемії є також втрата з сечею «фактора ліполізу» (що сприяє розпаду ліпідів). Клінічне значення нефротичної гіперліпідемії визначається її атерогенним ефектом і внеском у прогресування пошкодження нирок. Низкою досліджень показано, що при НС збільшується частота інфаркту міокарда та смертей від ускладнень ішемічної хвороби серця. Внутрішньоклітинне та позаклітинне накопичення ліпідів у структурах клубочка стимулює проліферативні й склеротичні процеси.

При НС змінюється вміст основних мікроелементів як в плазмі, так і в клітинних елементах. Можуть виявлятися гіпоцинкемія, знижений вміст кобальту, заліза і трансферину, що пояснює зв'язану з нефротичним синдромом мікроцитарну гіпохромну анемію.

У частини хворих із нефротичним синдромом виявляється діабетоподобна відповідь на навантаження глюкозою, а також підвищення екскреції інсуліну, а в крові – кількості гормону росту. Часто спостерігається гіпоглікемія натще одночасно з базальною гіперінсулінемією [28].

1.4. Клініко-біохімічні маркери розвитку нефротичного синдрому

Клінічна картина нефротичного синдрому значною мірою визначається характером первинної патології, яка зумовила його розвиток. У пацієнтів можуть спостерігатися характерні симптоми: генералізовані набряки, анемічний синдром, погіршення загального самопочуття, зміни діурезу.

Загальноклінічні аналізи демонструють низку характерних змін. У загальному аналізі крові часто виявляється гіпохромна анемія, що обумовлена втратою трансферину з сечею, порушенням всмоктування заліза в кишківнику,

зниженням продукції еритропоетину та його підвищеною екскрецією. Характерними є також прискорення ШОЕ та, іноді, тромбоцитоз, який здебільшого виникає як ускладнення фармакотерапії.

У біохімічному аналізі крові виявляються порушення білкового, ліпідного обміну та ознаки порушення функції нирок:

- ✓ гіпопротеїнемія (загальний білок < 60 г/л),
- ✓ гіпоальбумінемія (< 25 г/л),
- ✓ гіпер-альфа-глобулінемія,
- ✓ гіперхолестеролемія,
- ✓ гіпертриацилгліцеролемія,
- ✓ підвищення рівнів ліпопротеїнів низької густини,
- ✓ зростання концентрації сечовини та креатиніну,
- ✓ зниження швидкості клубочкової фільтрації,
- ✓ гіпокальціємія [31].

У випадку інфекційного або імунозапального генезу нефротичного синдрому (наприклад, при гломерулонефриті), можуть реєструватися:

- ✓ підвищення рівнів С-реактивного білка та серомукоїду,
- ✓ гіперфібриногенемія,
- ✓ зростання активності факторів згортання крові (V, VII, VIII, XIII), що свідчить про системне запалення.

Імунологічне дослідження крові дозволяє виявити дисрегуляцію імунної відповіді, зокрема:

- ✓ наявність імунних комплексів,
- ✓ антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA),
- ✓ вовчакових клітин,
- ✓ зміни кількості та функціонального стану Т- та В-лімфоцитів [32].

Розділ II. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти та методи досліджень

З метою оцінки біохімічних маркерів розвитку нефротичного синдрому за умов перебігу хронічного гломерулонефриту здійснено аналіз виписних епікризів із історій хвороб пацієнтів, які перебували в стаціонарному відділенні на лікуванні.

Діагноз було клінічно верифіковано на основі стандартних клініко-лабораторних досліджень згідно з класифікацією хронічного гломерулонефриту відповідно до протоколів МОЗ України.

Для аналізу клініко-біохімічних результатів були відібрані виписки з історій хвороби пацієнтів (переважно чоловіків), давність захворювання яких хронічним гломерулонефритом становила не менше 1 року та знаходилася в стадії загострення.

Для обговорення результатів аналізів усі хворі були поділені на 2 групи:

- 1 – хворі з хронічним гломерулонефритом (ХГ);
- 2 – хворі з хронічним гломерулонефритом та супутнім нефротичним синдромом (ХГ+НС).

За стандартними лабораторними обстеженнями показники в гострому періоді захворювання відповідали важкості патологічного процесу в межах нозологічної форми ГН. До клінічних методів обстеження входили фізикальний огляд, загальні та біохімічні аналізи крові, загальний аналіз сечі. Оцінку функціонального стану нирок здійснювали за рівнем сечовини та креатиніну в сироватці крові.

2.2. Визначення вмісту загального білка у крові

Концентрацію загального білка в крові оцінювали біуретовим методом за набором реагентів «Філісіт-Діагностика» (Україна) відповідно до інструкції виробника. Метод ґрунтується на здатності білків у лужному середовищі фор-

мувати комплекси з іонами купруму (II), що мають фіолетове забарвлення. Інтенсивність цього забарвлення є прямо пропорційною до вмісту білка в досліджуваній сироватці.

Проведення аналізу здійснювали напівмікрометодом згідно зі схемою: в дослідну пробу вносили 0,04 мл сироватки крові, калібрувальну – 0,04 мл калібрувального розчину загального білка, холосту – 0,04 мл фізіологічного розчину. До вмісту всіх пробірок додавали 2 мл біуретового реактиву, перемішували та витримували 30 хв при кімнатній температурі. Екстинкцію дослідної та калібрувальної проб вимірювали навпроти холостої при $\lambda=540-560$ нм. Забарвлення зразків зберігає стабільність протягом 60 хвилин.

“Розрахунок концентрації загального білка в сироватці крові проводили за формулою:

$$C = E_{\text{досл.}} / E_{\text{кал.}} \times 50, \text{ де}$$

C – уміст загального білка в дослідній пробі, г/л;

50 – уміст загального білка в калібрувальному розчині, г/л;

$E_{\text{досл.}}$ – екстинкція дослідної проби;

$E_{\text{кал.}}$ – екстинкція калібрувальної проби.

Референтні межі концентрації загального білка в сироватці крові – 6,5-8,5% (65-85 г/л)”.

2.3. Визначення вмісту креатиніну в крові

Вміст креатиніну в сироватці крові визначали методом Яффе-Поппера з депротейнізацією пікриновою кислотою “при використанні набору реактивів «Реагент» (Україна) відповідно до інструкції виробника. Принцип методу ґрунтується на тому, що креатинін реагує з пікриновою кислотою в лужному середовищі з утворенням червоного таутомеру пікрату креатиніну, який зумовлює появу стійкого оранжево-червоного забарвлення. Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації креатиніну в сироватці крові.

Для проведення аналізу в дослідну пробу вносили 0,5 мл сироватки крові, калібрувальну – 0,5 мл калібрувального розчину креатиніну. В обидві

пробірки додавали по 1 мл дистильованої води та 0,5 мл трихлороцтової кислоти. Окремо готували холосту пробу, що містила 1,5 мл дистилляту та 0,5 мл ТХО. Всі проби перемішували та центрифугували протягом 5 хв при 3000 об/хв. У чисті пробірки відбирали по 1 мл надосадової рідини, додавали по 0,5 мл розчинів гідроксиду натрію та пікринової кислоти, перемішували, витримували 20 хв при кімнатній температурі й фотометрували навпроти холостої проби при довжині хвилі 505 нм.

Розрахунок концентрації креатиніну в сироватці крові проводили за формулою:

$$C = E_{\text{досл.}} / E_{\text{кал.}} \times 5,0 \text{ (442,5)}, \text{ де}$$

C – концентрація креатиніну в дослідній пробі, мг% (мкмоль/л);

5,0 (442,5) – калібрувальна концентрація креатиніну, мг% (мкмоль/л);

$E_{\text{досл.}}$ – екстинкція дослідної проби;

$E_{\text{кал.}}$ – екстинкція калібрувальної проби.”

Згідно інструкції нормальні величини концентрації креатиніну в сироватці крові для чоловіків 18-60 років – 53-125 мкмоль/л.

2.4. Визначення вмісту сечовини в крові

Вміст сечовини в сироватці крові визначали діацетилмонооксимним методом, який ґрунтується на тому, що “сечовина за наявності іонів Fe^{3+} та тіосемідкарбазиду утворює з діацетилмонооксимом комплекс червоного кольору. Інтенсивність забарвлення комплексу пропорційна концентрації сечовини в дослідній пробі.

Під час проведення аналізу у пробірки відмірювали послідовно, відповідно до таблиці 1, сироватку крові та робочі розчини. Для зменшення похибки дослідження рекомендується дотримуватися обговореного порядку змішування розчинів.

Відміряти у пробірку, мл	МікрОВИзначення		
	Проба		
	Дослідна	Калібрувальна	Холоста

Біологічна рідина	0,01	-	-
Калібрувальний розчин	-	0,01	-
Фізіологічний розчин	-	-	0,01
Розчин тіосемикарбазиду	1	1	1
Розчин діацетилмонооксиму	1	1	1

Пробірки щільно закривали ковпачками, ретельно перемішували вміст і одночасно занурювали у киплячу водяну баню на 10 хвилин”. Після нагрівання їх швидко охолоджували в проточній холодній воді, а далі вимірювали оптичну густину дослідної та калібрувальної проб на фоні контрольної (холостої) при довжині хвилі 540–560 нм.

“Розрахунок концентрації сечовини в сироватці крові проводили за формулою:

$$C = E_{\text{досл.}} / E_{\text{кал.}} \times 10,0, \text{ де}$$

C – концентрація сечовини в дослідній пробі, ммоль/л;

$10,0$ – калібрувальна концентрація сечовини, ммоль/л;

$E_{\text{досл.}}$ – екстинкція дослідної пробі;

$E_{\text{кал.}}$ – екстинкція калібрувальної пробі.”

Згідно інструкції нормальні величини концентрації сечовини в сироватці крові – 2,5-8,3 ммоль/л.

2.5. Визначення вмісту загального холестеролу в крові

“Вміст загального холестеролу в сироватці крові визначали методом Ілька. Цей метод базується на реакції дегідратації холестеролу з подальшою конденсацією двох його молекул у біхолестадиєн. У присутності оцтового ангідриду та сульфатної кислоти біхолестадиєн перетворюється на сульфопохідне сполуку смарагдово-зеленого кольору. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації холестеролу в зразку сироватки.”

“Для проведення аналізу в дослідну пробу вносили 0,1 мл сироватки крові, калібрувальну – 0,1 мл стандартного розчину холестеролу. До вмісту кожної пробірки додавали по 2 мл реактиву 1, перемішували та залишали у

термостаті на 20 хвилин при 37°C. Екстинкцію забарвленої в зелений колір рідини, вимірювали на ФЕКу навпроти води при червоному світлофільтрі (довжина хвилі – 650–660 нм).

Концентрацію холестеролу в дослідній пробі розраховують за формулою:

$$C = (C_{\text{ст.}} \times E_{\text{досл.}}) / E_{\text{кал.}}, \text{ де}$$

C – вміст холестеролу в досліджуваній сироватці, (мг/100 мл);

$E_{\text{досл.}}$ – екстинкція досліджуваної проби;

$E_{\text{кал.}}$ – екстинкція стандартного розчину;

$C_{\text{ст.}}$ – концентрація холестеролу в стандартному розчині (180 мг/100мл).

Коефіцієнт перерахунку в одиниці СІ (ммоль/л) – 0,0258.

Норма вмісту холестеролу в сироватці крові людей за фізіологічних умов становить 2,97–8,79 ммоль/л (115–340 мг%).”

2.6. Визначення вмісту триацилгліцеролів у сироватці крові

Принцип методу полягає в тому, що триацилгліцероли екстрагуються із сироватки крові ізопропанолом з одночасним виведенням із реакційної суміші фосфоліпідів шляхом осадження їх оксидом алюмінію. Триацилгліцероли гідролізуються лугом. Утворений при цьому гліцерол окислюється до формальдегіду за допомогою метаперіодату натрію. Інтенсивність забарвлення реакційної суміші пропорційна вмісту триацилгліцеролів [33].

Реакцію проводили у пробірках з притертими корками. До 0,15 мл сироватки крові додавали 5 мл ізопропанолу. Після цього у пробірку додавали 5 мг оксиду алюмінію. Вміст пробірки перемішували протягом 2-3 хв та центрифугували впродовж 10 хв при 3000 об/хв. До центрифугату додавали 10% КОН, перемішували та поміщали пробірки на 5 хв у водяну баню при 65-70°C. Після охолодження додавали 1,5 мл окислювального та ацетилацетонового реактивів відповідно й поміщали пробірки на водяну баню при 65-70°C.

Пробірки охолоджували та колориметрували при довжині хвилі 405-430 нм навпроти контролю. Контроль містив усі вказані реактиви, окрім сироватки крові. В якості стандартного розчину використовували 2,3 ммоль/л триолеїн.

“Вміст триацилгліцеролів у сироватці крові розраховували за формулою:

$$C = (E_{\text{досл.}} \times 2,3) / E_{\text{ст.}}, \text{ де}$$

$E_{\text{досл.}}$ – екстинкція дослідної проби;

$E_{\text{ст.}}$ – екстинкція стандартної проби.”

2.7. Визначення вмісту загального білка в сечі

Принцип методу визначення загального білка в сечі базується на утворенні забарвленого комплексу білків із пірогалоловим червоним та молібдатом натрію. Інтенсивність забарвлення реакційної суміші є прямо пропорційною концентрації білків у досліджуваному зразку.

Для проведення аналізу в дослідну, калібрувальну та холосту проби відмірювали по 1 мл монореагенту. Після чого в дослідну пробу додавали 0,02 мл сечі, калібрувальну – 0,02 мл калібрувального розчину альбуміну, холосту – 0,02 мл дистильованої води. Реакційну суміш перемішували та витримували 10 хв при температурі $+18^{\circ} - +25^{\circ}\text{C}$ у темряві. Екстинкцію дослідної та калібрувальної проб вимірювали навпроти холостої при довжині хвилі 600 нм.

“Розрахунок кількості білка в сечі проводили за формулою:

$$C = E_{\text{досл.}} / E_{\text{кал.}} \times 1000, \text{ де}$$

C – концентрація білка в дослідній пробі, мг/л;

1000 – концентрація білка в калібрувальному розчині, мг/л;

$E_{\text{досл.}}$ – екстинкція дослідної проби;

$E_{\text{кал.}}$ – екстинкція калібрувальної проби.”

Згідно інструкції референтні величини концентрації білка в сечі не більше 0,033 г/л.

2.8. Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням програми Microsoft Excel, застосовуючи методи варіаційної статистики, що відповідають вимогам біологічних досліджень. Розраховували середнє арифметичне значення (M) і стандартну похибку середнього (m). Для оцінки достовірності відмінностей між показниками використовували t-критерій

Стьюдента (t), визначаючи рівень статистичної значущості (P). Цифрові дані представлені у вигляді графіків [34].

Розділ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нирки є прикладом органа, що має здатність до розвитку процесів ремоделювання судин, фіброзу та склерозу навіть на ранніх стадіях розвитку захворювань, які перебігають хронічно. Судини нирок, зокрема, капіляри, висхідна та низхідна артеріоли, які зазнали змін за типом атеросклеротичних, згодом підлягають стенозу з наступним розвитком ішемії, що провокує та посилює фіброзування. Паралельно з активацією аутоімунних ушкоджень нирок із участю імунних комплексів при ХГН, одним із механізмів при розвитку фіброзування є активація клітинної ланки імунітету [1].

Хронічна ниркова недостатність є поступово прогресуючим синдромом, що виникає внаслідок зниження здатності нирок виділяти з сечею продукти обміну речовин, підтримувати кислотно-основний баланс і здійснювати ендокринні функції. Хронічний гломерулонефрит залишається основною причиною виникнення хронічних захворювань нирок та розвитку ХНН у людей молодого віку. Достатньо часто перебіг даних захворювань характеризується порушеннями білкового обміну, стійкістю нефротичного синдрому, прогресуванням патологічних процесів [20].

При аналізі результатів загального клініко-лабораторного обстеження крові показано, що у хворих хронічним гломерулонефритом спостерігається розвиток анемії, що характеризується зниженням кількості еритроцитів (рис. 1, А) та вмісту гемоглобіну (рис. 1, Б).

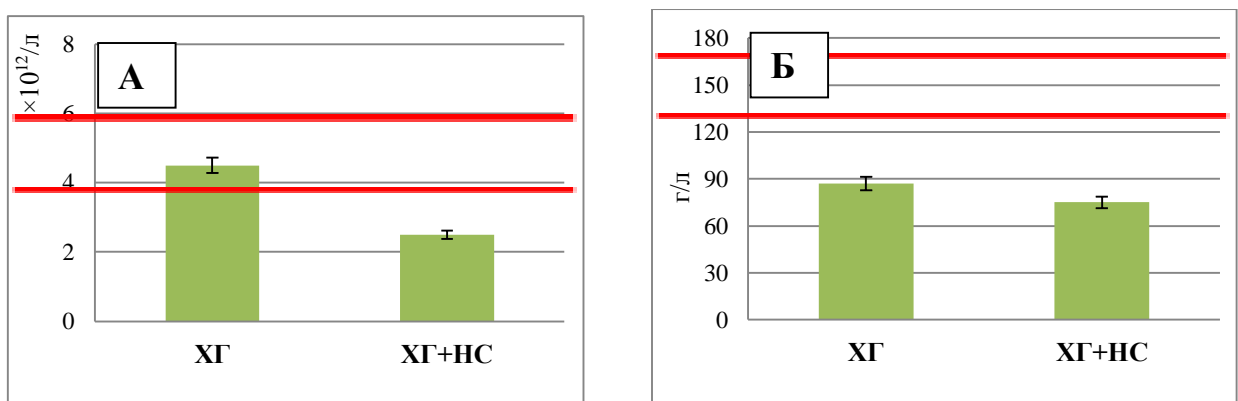


Рис. 1. Кількість еритроцитів (А) та концентрація гемоглобіну (Б) в крові хворих хронічним гломерулонефритом

Необхідно зазначити, що виражена еритроцитопенія зареєстрована лише в хворих ХГН із нефротичним синдромом, коли кількісний вміст еритроцитів знижується до $2,5 \times 10^{12}/\text{л}$ (рис. 1, А). Очевидно, що зменшення числа еритроцитів в крові за умов хронічної хвороби нирок пов'язане зі зниження синтезу гормону еритропоетину, який стимулює утворення еритроцитів в кістковому мозку.

Еритропоетин – це поліпептидний гормон, основним джерелом синтезу якого є нирки (приблизно 90 %), а в меншій мірі – печінка (близько 10 %). Разом із колонієстимулювальним фактором він бере участь у регуляції процесу диференціації стовбурових клітин кісткового мозку в напрямку еритроцитарного ростка. Гіпоксія є ключовим стимулятором секреції еритропоетину. У відповідь на дефіцит кисню вже протягом кількох годин активується перетворення недиференційованих клітин у зрілі еритроцити, що супроводжується підвищенням рівня еритроцитів у периферичній крові. Порушення функціонального стану нирок спричиняє зменшення продукції еритропоетину, що, у свою чергу, може призводити до розвитку анемії. Таким чином, за умови збереженої функції нирок і печінки, рівень еритропоетину в сироватці крові може бути інформативним індикатором ступеня тканинної гіпоксії.

Важливо відзначити, що еритропоетин є надзвичайно потужним гормоном, який діє навіть у пікомолярних концентраціях, тому навіть незначні зміни його рівня призводять до істотних коливань швидкості еритропоезу. Саме тому у 95–98 % пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, які проходять програмний гемодіаліз, спостерігається зниження вмісту еритропоетину в крові. За умови нормального функціонування нирок гіпоксія індукує транскрипцію генів еритропоетину, що спричиняє активацію еритропоезу та підвищення продукції еритроцитів. Натомість при хронічній нирковій недостатності спостерігається первинний дефіцит синтезу еритропоетину, що є однією з ключових причин розвитку анемічного синдрому [35].

Щодо рівня гемоглобіну, то в обох групах хворих із хронічним гломерулонефритом його концентрація знаходиться в межах 90-70 г/л та свідчить про розвиток анемії середньої важкості (рис. 1, Б).

Накопичені експериментальні та клінічні дані свідчать про багатфакторний характер патогенезу анемії при захворюваннях нирок. Результати численних досліджень підтверджують, що окрім порушення продукції еритропоетину, важливу роль у розвитку нефрогенної анемії відіграють додаткові чинники, зокрема дисфункція кістковомозкового кровотворення. Зокрема, у роботі [36] наведено дані про наявність неефективного еритропоезу у пацієнтів із нирковою патологією на фоні гіперплазії кісткового мозку. Неефективний еритропоез характеризується руйнуванням частини еритроїдних попередників у кістковому мозку під час їх дозрівання. Внутрішньокістковомозковий гемолиз при ниркових захворюваннях частково зумовлений впливом уремічних токсинів, які мають цитотоксичний ефект на клітини кровотворення.

Установлено, що уремічні токсини неспецифічно пригнічують проліферацію та диференціацію еритроїдних попередників, знижують синтез гему в ядромісних клітинах еритроїдного ряду, а також порушують утилізацію заліза, що додатково ускладнює процес ефективного еритропоезу. Крім того, накопичення уремічних токсинів у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю спричиняє пригнічення продукції еритропоетину та зниження його імунологічної і біологічної активності.

При ниркових захворюваннях спостерігаються порушення метаболізму заліза. Існує гіпотеза щодо розвитку сидеропенії, зумовленої крововтратами, проте також описані випадки гемосидерозу у нефрологічних пацієнтів, що, ймовірно, пов'язано зі зниженням ниркової екскреції заліза при прогресуванні захворювання. Останні дослідження вказують на значне пригнічення поглинання заліза клітинами слизової оболонки кишечника в умовах уремії [37]. Тому, можна припустити, що у хворих хронічним гломерулонефритом швидше за все має залізодефіцитна анемія.

Отже, перебіг загострення хронічного гломерулонефриту супроводжується зниженням концентрації гемоглобіну, що характеризується анемією середньої важкості, тоді як наявність нефротичного синдрому додатково виражається еритроцитопенією.

На сьогодні не викликає сумніву твердження, що основною характеристикою ниркової недостатності, незалежно від форми – гостра чи хронічна – є зростання в сироватці крові кінцевих продуктів азотистого обміну, зокрема, сечовини та креатиніну [9, 11].

Щодо біохімічних аналізів крові, то нами відмічено, що у хворих із ХГН значно підвищені рівні сечовини (рис. 2, А) та креатиніну (рис. 2, Б). Сечовина та креатинін – це кінцеві продукти азотистого обміну, які виділяються нирками та використовуються в клініко-діагностичній практиці як маркери структурно-функціональних порушень даного органу. З рисунку 2 видно, більш виражене зростання рівня даних показників відбувається за умов прогресування хронічної ниркової недостатності внаслідок розвитку нефротичного синдрому.

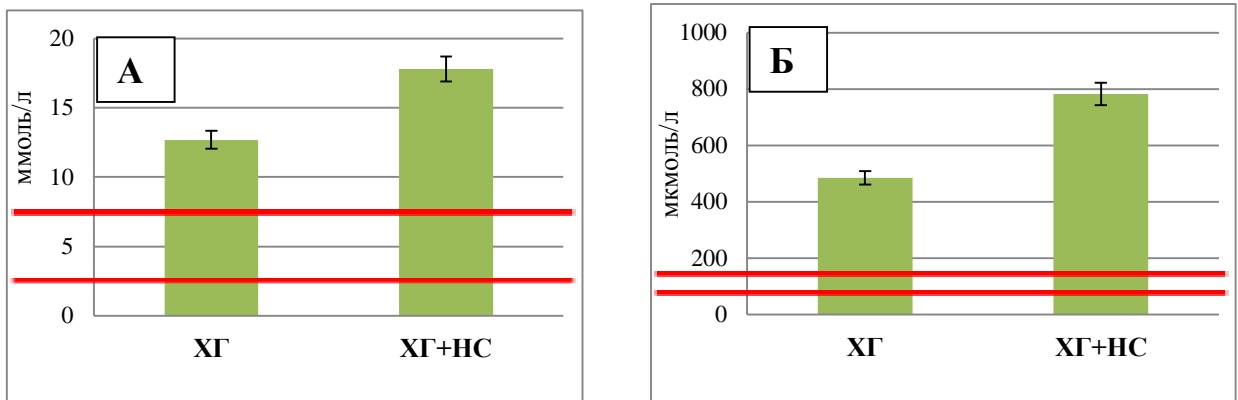


Рис. 2. Концентрація сечовини (А) та креатиніну (Б) в крові хворих хронічним гломерулонефритом

Відомо, що сечовина – це кінцевий продукт обміну білків в організмі людини. Синтез сечовини відбувається винятково в печінці та виступає основним шляхом знешкодження аміаку, який утворюється в реакціях дезамінування амінокислот. З печінки сечовина транспортується кров'ю до нирок, де

відбувається її екскреція із сечею. Слід відмітити, сечовина являється низькомолекулярним метаболітом, який вільно проходить через мембрани клітин паренхіматозних органів і еритроцитів. Значна кількість сечовина крові фільтрується в клубочках нирок, однак в каналцях відбувається її значна пасивна реабсорбція, особливо якщо швидкість струму сечі знижується [22].

Близько 90 % азоту виділяється із сечею у вигляді сечовини, що складає 0,43-0,71 моль сечовини/добу. Концентрація сечовини в крові залежить від швидкості її синтезу, клубочкової фільтрації та ренальної перфузії.

З огляду на отримані результати досліджень, можна припустити, що підвищення вмісту сечовини в сироватці крові хворих ХГ без нефротичного синдрому відбувається внаслідок посиленої пасивної реабсорбції в ниркових каналцях. Відомо, що в просвіт каналців сечовина надходить у тій же концентрації, що й у плазмі крові (2,5-8,3 ммоль/л). Стінка проксимального сегмента нефрону проникна для сечовини, і до кінця цього відділу реабсорбується близько половини профільтрованої сечовини [25]. Вірогідно, поширення запального процесу на каналці нефронів супроводжується виникненням певних атрофічних змін, внаслідок чого сечовина активно виходить у кров.

В літературі [28] зазначається, що вміст сечовини в крові залежить з одного боку від швидкості розпаду білків, з іншого – від інтенсивності виведення в нирках. Окрім того, концентрація досліджуваного показника в сироватці крові часто використовується як показник функції гломерулярного апарату нирок. За даних експериментальних умов таке твердження можна вважати цілком очевидним, оскільки в групі хворих із хронічним гломерулонефритом та НС вміст сечовини в сироватці крові в декілька разів перевищує межі відносно верхнього показника норми, що, як правило, супроводжується вираженим клінічним синдромом азотемічної інтоксикації.

Однак більш точну оцінку функціонального стану нирок поряд зі значеннями рівня сечовини дає вимірювання концентрації креатиніну в сироватці

крові, оскільки підвищення рівня даного показника відбувається значно раніше. Окрім того, вміст креатиніну не пов'язаний з надходженням ендogenous білка, як це характерно для сечовини [8, 9].

Креатинін є кінцевим продуктом розпаду креатину, який синтезується в нирках і печінці, а потім надходить до м'язів, де відіграє ключову роль в енергетичному обміні м'язової та інших тканин. Креатинін вивільняється з міоцитів і транспортується кров'ю до нирок, звідки виводиться разом із сечею. У нормі креатинін вільно фільтрується в ниркових клубочках і повністю виводиться з організму з сечею. Тому підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові свідчить про зниження фільтраційної функції нирок [38]. Концентрація креатиніну в крові залежить від балансу між його продукцією та виведенням.

Креатинін належить до безпорогових речовин, оскільки не реабсорбується в каналцях нефронів із первинної сечі, що робить його надійним ендogenous маркером оцінки клубочкової фільтрації. Його кількість у сечі відображає ефективність фільтраційної здатності нирок. При зниженні функціональної активності нирок концентрація креатиніну в крові підвищується, тоді як його екскреція зменшується. Стійке зростання рівня креатиніну є індикатором порушення гломерулярної фільтрації, при цьому подвоєння його концентрації в плазмі крові свідчить про зниження швидкості клубочкової фільтрації приблизно на 50 % [39].

Сучасні дослідження [13] свідчать, що гіперазотемія є не лише наслідком накопичення азотистих метаболітів, а й результатом системних порушень, зумовлених дисфункцією гомеостатичних механізмів нирок, зокрема регуляції осмотичного тиску, водно-сольового балансу та кислотно-основної рівноваги.

Прогностичним показником розвитку ниркової недостатності вважається рівень загального білка в сироватці крові. Загальний білок сироватки крові становить сумарну концентрацію всіх циркулюючих білкових компонентів і є основною складовою частиною плазми. Відомо, що зниження рівня

загального білка спостерігається при білковій недостатності, ендогенних інтоксикаціях, посиленому катаболізмі білка або його перерозподілі, що пов'язано з виходом білків із кров'яного русла та утворенням транссудатно-ексудативних комплексів [17].

Аналіз експериментальних даних засвідчує зниження концентрації загального білка (рис. 3) у крові лише в групі хворих хронічним гломерулонефритом із супутнім нефротичним синдромом.

Слід відмітити, що виявлені зміни виступають очевидним підтвердженням порушення білкового обміну в організмі хворих та вказують на розвиток гіпопротеїнемії. Можна припустити, що провідною причиною гіпопротеїнемії за даних експериментальних умов є постійна втрата білка з сечею, а також посилений катаболізм протеїну в епітелії гломерулярних клубочків нефрону [11].

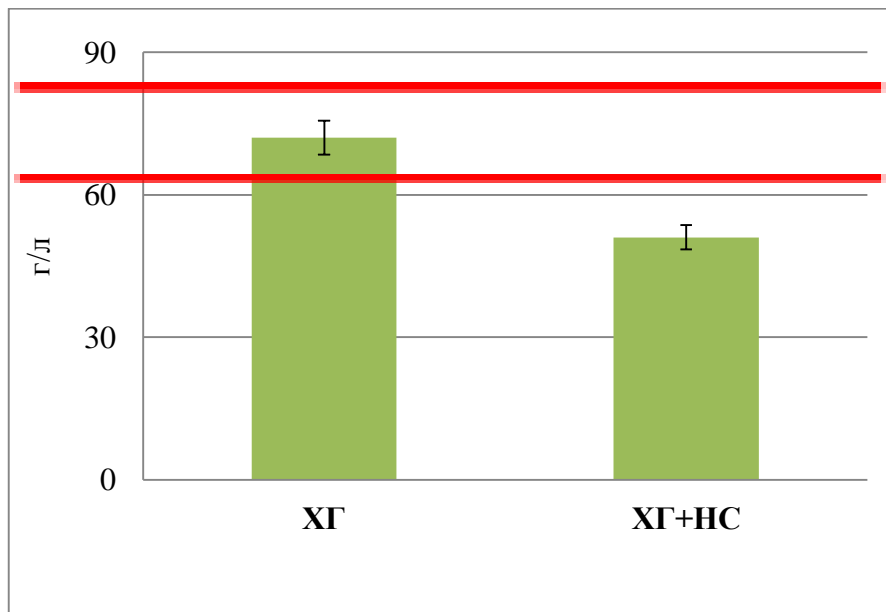


Рис. 3. Вміст загального білка в крові хворих хронічним гломерулонефритом

Відомо, що основна маса білків крові, які підтримують колоїдно-осмотичний тиск, беруть участь у функціонуванні системи зсідання крові, транспорті гормонів, ліпідів, жирних кислот, жиророзчинних вітамінів, синтезується в печінці. За умов розвитку ХНН часто спостерігається явище диспротеїнемії з наступною якісною характеристикою: зниження рівня альбуміну; збільшення

вмісту α -глобулінів на 50-70% (в основному за рахунок гаптоглобіну та α -макроглобіну); зміна рівня β -глобулінів [15, 16].

У літературі [40] зазначається, що гіпопротеїнемія здебільшого зумовлена зниженням рівня альбумінів і спостерігається при білковому голодуванні, значних втратах білка організмом (гострі та хронічні кровотечі, значні ексудати, набряки, захворювання нирок), а також при порушенні синтезу білка, що виникає при хронічних захворюваннях печінки, синдромі порушеного всмоктування, раковій кахексії та тривалих запальних процесах. Відомо, що рівень альбуміну вважається предиктором летальності пацієнтів з термінальною стадією ХХН, як на додіалізованому етапі, так і в ході замісної ниркової терапії [15].

Якщо захворювання, на тлі якого розвинувся нефротичний синдром, існує недовго, то функція нирок за умов вчасної та коректної терапії може бути збережена. Ступінь вираженості проявів НС може варіювати від форми протеїнурії. Так, необхідно відмітити, що в обох групах хворих хронічним гломерулонефритом можна спостерігати появу білка в сечі (рис. 4).

Протеїнурія характеризується виділенням білка з сечею у кількості, що перевищує нормальний рівень – понад 50 мг на добу. Виділення білка в межах 30–50 мг на добу вважається фізіологічною нормою для дорослої людини. Така кількість білка в 10-12 разів менша, ніж у нормі фільтрується з плазми крові через клубочки (у здорових осіб на добу фільтрується близько 0,5 г альбуміну), після чого значна частина профільтрованого білка в нормі реабсорбується в проксимальних канальцях. Водночас деякі білки секретуються в сечу клітинами канальцевого епітелію (наприклад, глікопротеїн Тамма-Хорсфалла), а також виходять із відмерлих клітин сечових шляхів. При патології нирок (рідше за мов екстраренальної патології) виникають умови, що сприяють появі в сечі великої кількості білка, перш за все за рахунок підвищення фільтрації білків через клубочковий капілярний фільтр, а також зниження канальцевої реабсорбції профільтованих білків [40].

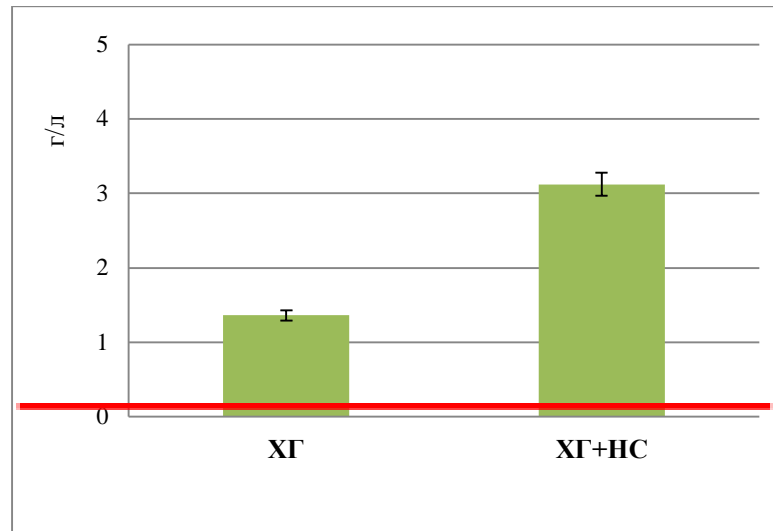


Рис. 4. Вміст білка у сечі хворих хронічним гломерулонефритом

У нормі проникненню плазмових білків в сечу перешкоджають анатомічний бар'єр (структура гломерулярного фільтра), електричний заряд капілярної стінки та гемодинамічні сили. Стінка клубочкових капілярів утворена ендотеліальними клітинами з округлими отворами (фенестрами), тришаровою базальною мембраною та епітеліальними клітинами – подоцитами, які мають сплетіння ножкових відростків із порами діаметром близько 4 нм. Завдяки такій складній структурі клубочкова капілярна стінка виконує функцію молекулярного сита, що забезпечує просіювання плазмових молекул із капілярів у простір капсули клубочка. Ця функція значною мірою залежить від розміру та форми макромолекул. Плазмові білки малого розміру легко проходять через пори до капсулярного простору, де потім повністю реабсорбуються епітелієм звивистих каналців. При патологічних станах розміри пор збільшуються, а відкладення імунних комплексів викликають локальні зміни капілярної стінки, підвищуючи її проникність для макромолекул.

У нормі негативний заряд клубочкового фільтра відштовхує аніони – негативно заряджені молекули, зокрема альбумін. Втрата цього негативного заряду сприяє проникненню альбуміну через пори мембрани, що призводить до його фільтрації. Таким чином, екскреція альбуміну пов'язана в першу чергу з втратою негативного заряду клубочкового фільтра; екскреція більших молекул відбувається тільки при пошкодженні базальної мембрани.

Враховуючи те, що патологічна протеїнурія поділяється на мінімальну (до 1 г/добу), помірну (> 1 г/добу до 3 г/добу) та нефротичну (> 3 г/добу), то можна побачити, що для первинного ушкодження нирок – ХГН – характерна помірна протеїнурія (1,36 г/л), тоді як розвиток НС супроводжується виникненням нефротичної протеїнурії (3,12 г/л).

Отже, у хворих хронічним гломерулонефритом спостерігається виражена азотемія внаслідок надлишкового вмісту в сироватці крові азотистих продуктів білкового обміну – сечовини та креатиніну з одночасним розвитком нефротичної протеїнурії за умов супутнього нефротичного синдрому.

За даними літератури [22] ще однією вираженою ознакою нефротичного синдрому являється гіперліпідемія, що характеризується, в першу чергу, підвищенням вмісту загального холестеролу та триацилгліцеролів (ТАГ). Концентрація неестерифікованих жирних кислот зазвичай не змінена. Однак в цілому їх метаболізм, очевидно, зазнає певних порушень, оскільки внаслідок гіпоальбумінемії значна частина жирних кислот транспортується у вільній формі, що негативно відображається на обміні ліпопротеїнів [30, 31].

Аналіз результатів ліпідного профілю сироватки крові засвідчує виражене підвищення вмісту загального холестеролу (рис. 5, А) та незначне підвищення триацилгліцеролів (рис. 5, Б) лише за умов загострення хронічного гломерулонефриту із супутнім нефротичним синдромом.

Гіперліпідемія є характерною ознакою нефротичного синдрому, а не його ускладненням. Вона зумовлена гіпопротеїнемією та зниженням онкотичного тиску, що спричиняє посилений синтез білків печінкою, зокрема ліпопротеїнів. Крім того, зниження активності ліпази – ферменту, відповідального за розпад жирів – призводить до зменшення дисиміляції ліпідів та їх появи в сечі.

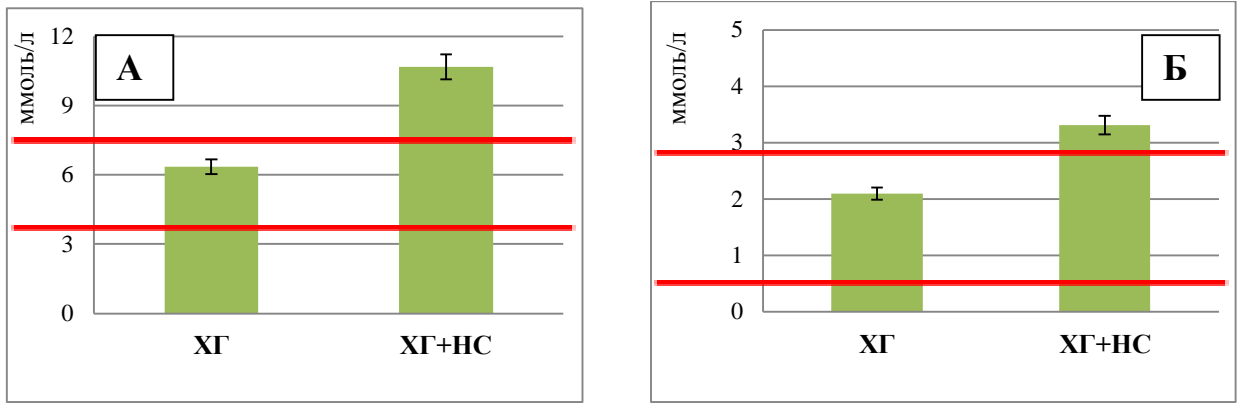


Рис. 5. Вміст загального холестеролу (А) та триацилгліцеролів (Б) у крові хворих хронічним гломерулонефритом

Хоча в літературі [13, 15] зазначається, що в 13 % випадків ХНН гіперліпідемія не супроводжується підвищенням рівня холестеролу та триацилгліцеролів, в нашому експерименті очевидним виявляється той факт, що протікання хронічного гломерулонефриту із супутнім нефротичним синдромом характеризується саме гіперхолестеролемією та гіпертриацилгліцеролемією.

Отримані результати досліджень, на наш погляд, можна пояснити порушеннями метаболічної функції нирок, що супроводжуються зниження активності ліпопротеїнової та триацилгліцеролової ліпаз, внаслідок чого в кров надходять ліпіди, які не трансформуються та не використовуються нирками.

На самому початку формування нефротичного синдрому спостерігається ізольована гіперхолестеролемія. У міру прогресування нефротичного синдрому підвищується рівень ТАГ і ЛПНГ. Уміст ліпопротеїнів високої густини частіше нормальний або знижений. При відсутності ремісії виражені ліпідні порушення зберігаються місяці та навіть роки [41].

Дослідниками була запропонована теорія так званої «нефротоксичної» дії ліпідів, яка полягає в тому, що гіперліпідемія призводить до пошкодження ендотеліальних клітин капілярів клубочків, відкладення ліпідів в мезангії, а також стимулює проліферацію мезангіальних клітин; фільтруючі в клубочках ЛПВГ потім преципітуються в канальцях, індукуючи тубулоінтерстиціальні процеси, склерозування і розвиток ниркової недостатності [41].

Отже, наявність гіпопротеїнемії та гіпоальбумінемії з одночасним розвитком гіперліпідемії, що виражається підвищенням вмісту загального холестеролу та триацилгліцеролів у хворих хронічним гломерулонефритом, слугує біохімічним маркером розвитку нефротичного синдрому.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг загострення хронічного гломерулонефриту супроводжується зниженням концентрації гемоглобіну, що характеризується анемією середньої важкості, тоді як наявність нефротичного синдрому додатково виражається еритроцитопенією.
2. Показано, що в хворих хронічним гломерулонефритом спостерігається виражена азотемія внаслідок надлишкового вмісту в сироватці крові азотистих продуктів білкового обміну – сечовини та креатиніну з одночасним розвитком нефротичної протеїнурії за умов супутнього нефротичного синдрому.
3. Перебіг хронічного гломерулонефриту, який супроводжується вираженою гіпопротеїнемією та розвитком гіперліпідемії (з підвищенням рівня загального холестеролу та триацилгліцеролів), є характерним біохімічним маркером формування нефротичного синдрому.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Майданник В.Г., Бурлака Є.А., Ганусевич І. І. Механізми прогресування пошкодження нирок при хронічному гломерулонефриті у дітей. *Медична хімія*. 2012. Т. 14. № 3. С. 5-10.
2. Дудник В.М., Звенігородська Г.Ю. Діагностика та прогнозування перебігу хронічного гломерулонефриту в дітей при порушенні гемопоезу та наявності поліморфізму генів інтерлейкінів 1 β та 10. *Перинатологія і неонатрія*. 2013. № 1. С. 92-96.
3. Oda T., Yoshizawa N. Factors Affecting the Progression of Infection-Related Glomerulonephritis to Chronic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, N. 2. P. 905. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22020905>
4. Колесник М.О., Дріянська В.Є., Величко М.Б., Драннік Г.М., Савченко В.С. Особливості показників цитокінової ланки імунітету та їх прогностичне значення у хворих на хронічний гломерулонефрит. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2013. № 3. С. 28-35.
5. Ellison B., Cader R., Willcocks L. Advances in primary glomerulonephritis. *British Journal of Hospital Medicine*. 2024. Vol. 85, no. 7. P. 1–11. URL: <https://doi.org/10.12968/hmed.2024.0044>
6. Anderson J.L., Gruppen E.G., van Tienhoven-Wind L., Eisenga M.F., de Vries H., Gansevoort R.T., Bakker S.J., Dullaart R.P. Glomerular filtration rate is associated with free triiodothyronine in euthyroid subjects: Comparison between various equations to estimate renal function and creatinine clearance. *Eur J Intern Med*. 2018. V. 48. P. 94-99. doi: 10.1016/j.ejim.2017.10.009.
7. Мигаль Л.Я., Багдасарова І.В., Фоміна С.П., Король Л.В., Сулова Г.Д. Особливості змін активності лізосомних ензимів у сечі дітей, хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом та з супутньою HBV/HCV інфекцією. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2010. Т. 4(28). С. 11-15.

8. Мінакова В.А., Непомнящий В.М., Багдасарова І.В. Клініко-морфологічна характеристика нефропатій, у дебюті захворювання представлених ізольованою гематурією. *Здоров'я дитини*. 2017. Т. 12. № 3. С. 37-42.
9. Ромаданова О.І. Клітинні механізми прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на гломерулонефрит. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011. Т. 3. № 2. С.138-142.
10. The five types of glomerulonephritis classified by pathogenesis, activity, and chronicity (GN-AC) / P. Romagnani et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad067>
11. Візір В.А., Шеховцева Т.Г., Свистун С.І. Гломерулонефрити і тубулоінтерстиціальні нефрити: навчальний посібник. Запоріжжя, 2021. 146 с.
12. Денова Л.Д., Іванов Д.Д. Оцінка індексу резистентності та екскреції уромодуліну у пацієнтів із передіалізною хронічною хворобою нирок з урахуванням індексу коморбідності. *Нирки*. 2023;12(2):26–41.
13. Xu C., Fan J. Gene variant C3 glomerulonephritis with chronic urinary tract infection: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2024. N. 103(52):e41001. doi: 10.1097/MD.00000000000041001.
14. Satoskar A.A., Parikh S.V., Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2020; V. 16(1). P. 32-50. doi: 10.1038/s41581-019-0178-8.
15. Windpessl M., Odler B., Bajema I.M., Geetha D., Säemann M., Lee J.M, Vaglio A., Kronbichler A. Glomerular Diseases Across Lifespan: Key Differences in Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Semin Nephrol*. 2023. V. 43(4):151435. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151435.
16. Дядик О.О., Ярова Н.Ф., Іванова М.Д., Ткаченко Л.І. Клініко-морфологічні кореляції при первинних проліферативних гломерулонефритах. *Нирки*. 2012. № 1. С. 6-18.
17. The five types of glomerulonephritis classified by pathogenesis, activity, and chronicity (GN-AC) / P. Romagnani et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad067>.

18. Семидоцька Ж.Д., Оспанова Т.С., Більченко О.С. Про проблеми прогресування ниркової недостатності. *Лікарська практика*. 2022. № 2. С. 17-22.
19. Pestka J.J. n-3 polyunsaturated fatty acids and autoimmune-mediated glomerulonephritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2010. V. 82(4-6). P. 251-258. doi: 10.1016/j.plefa.2010.02.013.
20. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications / M. Haack et al. *Neuropsychopharmacology*. 2019. Vol. 45, no. 1. P. 205–216. URL: <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0439-z>
21. Карабаєва А.Ж., Каюков І.Г., Єсаян А.М., Смирнов А.В. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система при хронічній хворобі нирок. *Нефрологія*. 2006. Т. 10. № 4. З. 43-48.
22. Шилов Є.М. Нефрологія, Харків: Мачулін. 2007. 683 с.
23. Комісаров К.С., Юркевич М.Ю., Зафранська М.М. Сучасні уявлення про патогенез імуноглобулін А-нефропатії. *Нефрологія*. 2014. Т. 18. № 2. З. 47-54.
24. McAdoo S.P., Pusey C.D. Antiglomerular Basement Membrane Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018. V. 39(4). P. 494-503. doi: 10.1055/s-0038-1669413.
25. Чоботарьова Н.В., Бобкова І.М., Козловська Л.В. Значення порушень механізмів самозахисту нирки при хронічному гломерулонефриті. *Клінічна нефрологія*. 2011. № 1. С. 8-14.
26. Lim W.H., Shingde M., Wong G. Recurrent and de novo Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2019. V. 10. P. 1944. doi: 10.3389/fimmu.2019.01944.
27. Wang C.S., Greenbaum L.A. Nephrotic Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019. V. 66(1). P. 73-85. doi: 10.1016/j.pcl.2018.08.006.
28. Іхненко Р.І., Годлевська О.М. Диференційна діагностика нефротичного синдрому. *Клінічна нефрологія*. 2020. Т. 2. №2. С. 318-319.
29. Miller W.G., Bruns D.E. Hortin G.L., Sandberg S., Aakre K.M., McQueen M.J., Itoh Y., Lieske J.C., Seccombe D.W., Jones G., Bunk D.M., Curhan G.C.,

- Narva A.S. Current Issues in Measurement and Reporting of Urinary Albumin Excretion. *Clinical Chemistry*. 2009. V. 55(1). P. 24-38.
30. Raina R., Krishnappa V. An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019. V. 34(10). P. 1655-1669.
31. Нефротичний синдром: метод. вказ. для студентів та лікарів-інтернів / упоряд. В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва, Г.В. Лісова та ін. Харків: ХНМУ, 2018. 24 с
32. Чучеліна О.О., Годлевська О.М., Самбург Я. Ю. Маркери запалення при хронічному гломерулонефриті та їхня динаміка на тлі лікування. *Медицина сьогодні і завтра*. 2011. №4. С.49-53.
33. Горячковський М.А. Клінічна біохімія в лабораторній діагностиці. Одеса: Екологія, 2005. 607 с.Калінін М.І., Єлісеєв В.В.
34. Біометрія: Підручник для студентів вузів біологічних і екологічних напрямків. Миколаїв: Вид-во МФ НаУКМА, 2000. 204 с.
35. Електронний ресурс: <https://pharmacolpharmacother.nuph.edu.ua/anemija-pri-zahvorjuvannjah-nirok/>
36. Крутіков С.М., Крутіков Є.С., Цветков В.О. Анемія при хронічних захворюваннях нирок. Перспективи лікування. *Внутренняя медицина*. 2007. Т. 4(4). Електронний ресурс: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2839>
37. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease. *N. Engl. J. Med*. 2005. V. 352. P. 1011-1023.
38. Електронний ресурс: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3724/kreatinin>.
39. Назаренко О.А., Сергеева Т.А., Солдаткін О.П. Креатинін та методи його визначення. *Біотехнологія*. 2009. Т. 2. № 1. С. 107-116.
40. Лобанова С.М., Михайлова Н.А. Хронічний гломерулонефрит: клініка, діагностика, лікування на амбулаторному етапі: навчальний посібник. Вінниця, 2018. 138 с.

41. Федосєєв А.М., Новікова О.М., Смирнов В.В. Порушення ліпідного обміну у хворих з нефротичним синдромом та методи їх корекції. *Клінічна практика*. 2022. №2. С. 55-61

ДОДАТКИ

Охорона праці та безпека у надзвичайних ситуаціях

Вимоги до обладнання

- 1.1. Лабораторія повинна мати обладнання та засоби вимірювальної техніки (ЗВТ), що необхідні для проведення досліджень. На кожен одиницю обладнання, що використовується, має бути паспорт підприємства виробника: розроблена, затверджена керівником установи та вивішена на робочому місці інструкція з експлуатації, з урахування вимог біохімічної безпеки.
- 1.2. Обладнання та ЗВТ повинні відповідати вимогам нормативних документів на методи досліджень, що проводить лабораторія і утримуватися в умовах, що забезпечують їх зберігання, захист від пошкоджень та передчасного зношування.
- 1.3. На обладнання, що потребує періодичного технічного обслуговування, повинні бути затверджені графіки технічного обслуговування, а для ЗВТ - графіки перевірки.
- 1.4. Апаратуру, меблі та обладнання розміщують таким чином, щоб забезпечити найбільшу зручність у роботі, простоту використання, чищення, знезараження, контролю і найменші затрати часу на переходи.
- 1.5. Столи, на яких проводяться мікроскопічні дослідження при денному освітленні, повинні розміщуватись біля вікон.
- 1.6. Лабораторні меблі повинні бути з пластиковим покриттям або пофарбовані олійною (емалевою) фарбою світлих тонів. Лабораторні стільці повинні мати гігієнічне покриття, що добре миється. Внутрішні та зовнішні поверхні меблів повинні бути гладкими, без щілин та пазів, що утруднюють обробку знезаражуючими речовинами.
- 1.7. Робочі поверхні столів повинні бути із водонепроникного, кислото-лужностійкого, незгораючого матеріалу, який не псується від обробки вогнем та дезінфікуючими розчинами. Стандартна ширина робочої поверхні 76 см.

1.8. Обладнання лабораторії повинно бути таким, щоб попередити (обмежити) контакт між працюючим та інфекційним агентом, виготовлене з матеріалів непроникних для рідин, стійких до корозії, міцним, не мати гострих країв, шорсткості, не закріплених деталей.

1.9. Газові пальники повинні утримуватися в чистоті та порядку, для чого їх періодично розбирають і чистять; мати справні крани і м'які з'єднуючі шланги, що не допускають проникнення газу до приміщення.

1.10. Центрифугу розміщують так, щоб працівник був в змозі бачити і правильно розміщувати на її дні стакани.

1.11. Термостати і термостатні кімнати дезінфікують не рідше одного разу на місяць. Обробку їх здійснюють тільки при вимкненні із мережі.

При експлуатації термостата персоналу лабораторії забороняється:

- ставити в термостат легкозаймисті речовини;
- самостійно знімати запобіжні ковпаки з регулюючого обладнання.

1.12. При зберіганні в холодильниках заразного матеріалу необхідно вживати заходи для попередження його забруднення. Розморожування рефрижератора, що передбачене правилами експлуатації, об'єднують з його дезінфекцією.

1.13. Всі контейнери, що зберігаються в холодильнику (рефрижераторі), повинні мати чіткі етикетки із зазначенням матеріалу, що зберігається.

1.14. Контроль температурного режиму в термостатах і холодильниках проводиться щоденно з відміткою у відповідних формах.

Вимоги до зберігання витратних матеріалів

2.1. Зберігання хімічних реактивів здійснюють згідно методичних вказівок та цих правил в спеціальних приміщеннях, що мають опалення, вентиляцію, штучне освітлення.

2.2. Температура повітря в приміщенні для зберігання реактивів повинна бути від 8 до 20°C, відносна вологість 60-70%.

2.3. В приміщенні для збереження хімічних речовин повинен бути ящик з сухим піском, вода і аварійні розчини для нейтралізації кислот та лугів.

2.4. Реактиви зберігаються на стелажах або в шафах. Доступ до них дозволяється тільки особам, які відповідають за їх облік і зберігання.

2.5. Реактиви розміщують за групами: неорганічні за катіонами, органічні за класами – вуглеводи, галогенопохідні, спирти, кетони, тощо. Кислоти та луки зберігають окремо. Над кожним класом реактивів повинен бути напис.

2.6. Хімічні реактиви, що постійно використовуються, дозволяється зберігати в спеціальних шафах в приміщенні лабораторії в мінімальному асортименті і кількості. Необхідно мати список таких реактивів.

2.7. Термочутливі реактиви зберігають у прохолодному, темному приміщенні, поодаль від приладів опалення, при температурі нижче критичної, при якій реактив розкладається.

2.9. Забороняється зберігати в лабораторії:

- будь-які речовини без етикеток;
- вибухо- та вогненебезпечні реактиви разом із сильно отруйними;
- спільно або в безпосередній близькості речовини, що можуть впливати одна на одну і викликати, внаслідок хімічної взаємодії, пожежу або вибух (наприклад, азотна кислота і будь-яка органічна речовина);
- запаси отруйних, сильнодіючих вибухонебезпечних речовин і розчинів на робочих столах.

2.10. Діагностичні ІБП (сироватки, діагностикуми, тощо), які з різних причин не підлягають використанню, прирівнюють до культур мікроорганізмів і знешкоджують шляхом автоклавування під тиском в 0,2 МПа (2 атм.) протягом 1 години.

Вимоги безпеки при виконанні робіт в лабораторіях

3.1. Кожен працівник лабораторії повинен мати закріплене за ним робоче місце.

3.2. В спецодезії забороняється знаходитись за межами лабораторних приміщень (адміністративні, побутові приміщення, тощо).

3.3. При роботі зі скляними приладами необхідно:

- захищати руки рушником при зборі скляних приладів або з'єднанні окремих частин їх за допомогою каучуку або гуми;
- при закриванні колби, пробірки або іншої тонкостінної посудини пробкою, тримати посудину за верхню частину шийки ближче до місця, куди повинна бути вставлена пробка, захищаючи руку рушником;

3.4. Нагріту посудину не можна закривати притертою пробкою поки вона не охолоне.

3.5. При закупорюванні пробками посудин із реактивами враховують їх властивості. Гумові пробки сильно набухають під дією деяких реактивів (спирт, бензол, ацетон, ефір), а під дією галогенів (бром, йод) втрачають еластичність. Такі реактиви краще закупорювати скляними притертими пробками. Луг не можна закупорювати притертою пробкою, тому що карбонати, що утворюються між пробкою і горлом, щільно заклинюють пробку.

3.6. При переливанні рідин (крім тих, що містять біологічний матеріал) користуються лійкою.

3.7. При змішуванні (розведенні) речовин, що супроводжуються виділенням тепла, користуються термостійким хімічним посудом.

3.8. При роботі з легкозаймистими речовинами (ефір, бензин, бензол, ацетон, спирт і ін.) дотримуються таких вимог:

- усі роботи проводяться у витяжній шафі при включеній вентиляції, вимкнутих газових пальниках і нагрівальних електроприладах відкритого типу;
- нагрівання легкозаймистих речовин проводять у витяжній шафі на піщаній або водяній бані з закритим електронагрівом.