

ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

Кафедра патологической физиологии

# ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ

*Учебное пособие для студентов*

Волгоград–2012



УДК 616-092 (075)  
ББК- 52.5  
Г-93

**Авторы:**

д. м. н., проф. *Е. И. Губанова*, к. м. н., доц. *И. А. Фастова*

**Рецензенты:**

заведующий кафедрой нормальной физиологии  
д. м. н., профессор ВолгГМУ *С. В. Клаучек*;  
д. м. н., профессор кафедры  
общей гигиены с курсом экологии ВолгГМУ *Л. А. Давыденко*

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным методическим советом  
Волгоградского государственного медицинского университета

Г-93 **Губанова, Е. И.**

Тезисы лекций по патофизиологии: Учебное пособие / Е. И. Губанова, И. А. Фастова. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2012. – 76 с.

Учебное пособие предназначено для студентов по специальностям: лечебное дело, медико-профилактическое дело, педиатрия и стоматология медицинских вузов. В учебном пособии для студентов отражен объем теоретических знаний по основным вопросам общей нозологии и типовых патологических процессов. Учебное пособие создаст необходимую базу для усвоения знаний по указанным разделам патофизиологии и подготовит студентов к пониманию механизмов развития патологии органов и систем при изучении соответствующих тем в учебниках и дополнительной литературе.

УДК 616-092 (075)  
ББК- 52.5

© Волгоградский государственный  
медицинский университет, 2012  
© Издательство ВолгГМУ, 2012  
© Губанова Е. И., Фастова И. А., 2012

**Оглавление**

Вводная лекция	С. 4
Общая этиология и общий патогенез	С. 13
Патофизиология клетки	С. 22
Воспаление. Часть 1	С. 27
Воспаление. Часть 2	С. 33
Патофизиология белкового и жирового обмена	С. 38
Патофизиология углеводного обмена	С. 43
Аллергия	С. 49
Лихорадка	С. 54
Патофизиология шока	С. 59
Тестовые задания для самоконтроля	С. 65
Рекомендуемая литература	С. 72
Ответы на тестовые задания	С. 73



## ВВОДНАЯ ЛЕКЦИЯ

Цель лекции: знакомство с целями, задачами патофизиологической науки.

План лекции:

1. Этапы развития патофизиологии.
2. Предмет и методы исследования патофизиологии.
3. Структура и фазы патофизиологического эксперимента.
4. Основные понятия общей нозологии.

Современная патофизиология – одна из фундаментальных дисциплин в высшей медицинской школе. Она является теоретической базой системы подготовки врача, формирования основ его клинического мышления и профессиональных действий.

Патофизиология постоянно развивается в связи с непрерывным накоплением фактических экспериментальных и клинических данных, формулированием на их основе теоретических положений, открытием новых закономерностей жизнедеятельности организма при патологии. Это в свою очередь расширяет представление об этиологии и патогенезе, способствует разработке эффективных принципов и методов диагностики, лечения и профилактики болезней человека.

В развитии патофизиологии различают 4 периода (этапа).

I ПЕРИОД (1542-1863 гг.) характеризуется тем, что большинство отечественных и зарубежных физиологов и клиницистов поставили вопрос о необходимости изучения механизмов развития отдельных симптомов и синдромов различных заболеваний в эксперименте на животных. Однако преподавание вопросов, касающихся механизмов развития болезни, велось в рамках физиологии, патологической анатомии или клинических дисциплин.

II ПЕРИОД (1863-1924 гг.) В 1863г. Новый «Устав российских университетов» выделяет общую патологию в самостоятельную кафедру. С этого события начинается следующий период в развитии патофизиологии, длившийся с 1863 по 1924г. Для него характерно формирование патофизиологии как предмета для преподавания: образуются кафедры,

издаются первые учебники, формируются научные школы. История развития этого периода связана в России с именами трех выдающихся ученых - Виктора Васильевича Пашутина (1845-1901), Александра Богдановича Фохта (1848-1930), Владимира Валерьевича Подвысоцкого (1857-1913).

В 1874г в Казанском университете В.В. Пашутин принял кафедру общей патологии и преобразовал ее в кафедру общей и экспериментальной патологии. Он определил цели и задачи патофизиологической науки, утвердил программу образования студентов в университетском уставе по этому предмету. Вскоре был приглашен на работу в Петербург, где возглавил школу петербургских патофизиологов. Научное направление В.В. Пашутина – патофизиология голодания, изучения основного обмена. Основатель московской школы – А.Б. Фогт, научное направление которого – патофизиология сердца и сосудов. Основатель украинской школы – В.В. Подвысоцкий. Научное направление – иммунология, патофизиология воспаления и опухолей.

III ПЕРИОД (1924-1950 гг.). Александр Александрович Богомолец и Семен Сергеевич Халатов доказали необходимость перемены названия кафедры общей патологии в кафедру патологической физиологии.

IV ПЕРИОД (с 1950г. - по настоящее время). Важной вехой этого периода было создание «Всесоюзного общества патофизиологов». С 1957г. издается журнал этого общества «Патологическая физиология и экспериментальная терапия». В 1991г. организуется международное общество патофизиологов, патофизиология становится наукой, признанной на международном уровне. Словосочетание «патологическая физиология», предложенное в 1924 г. А.А. Богомольцем и С.С. Халатовым, признается несколько неудачным, и в настоящее время предпочтительным считается термин «патофизиология».

Основные направления отечественной патофизиологии:

1. Экспериментально-физиологическое, физико-химическое;
2. Гисто- и цитофизиологическое;



3. Общебиологическое (патобиологическое) направление и сравнительная патология;
4. Нервизм;
5. Клинико-экспериментальное интеграционное направление.

#### Предмет патофизиологии

Научное направление становится отдельной отраслью знаний только при условии определения задач исследований и своих оригинальных методических приемов их решения.

Нарушения жизнедеятельности больного человека являются в том или ином аспекте предметом изучения всех медицинских дисциплин. Специфика предмета патофизиологии вытекает из задач патофизиологии как науки:

1. Первой и основной задачей науки и предмета патофизиологии является изучение общих закономерностей и конкретных механизмов, которые лежат в основе резистентности организма, возникновения, развития и завершения патологических процессов и болезней.
2. Систематическое изучение общих закономерностей типовых патологических процессов, является второй задачей предмета патофизиологии.
3. Изучение типовых форм нарушения и восстановления функций отдельных органов и систем является третьей задачей предмета патофизиологии.

Следует отметить, что расстройства жизнедеятельности и защитные реакции могут реализовываться и находить свое выражение на разных уровнях биологической организации организма: метаболическом, генетическом, структурном (морфологическом) и функциональном. Все эти уровни теснейшим образом взаимосвязаны. Любая медико-биологическая дисциплина в той или иной степени изучает процессы, происходящие на всех уровнях организации. Однако в наибольшей степени это относится к патофизиологии, являющейся интегративной наукой, тесно связанной с клиническими и другими медико-биологическими дисциплинами.

Таким образом, объектом изучения патологической физиологии является болезнь. Изучение закономерностей развития болезней в патофизиологии обеспечивает метод. Им является патофизиологический эксперимент. Экспериментальным методом пользуются многие науки. Оригинальность патофизиологического эксперимента заключается в том, что:

- 1) болезнь моделируют на животном с целью изучения закономерностей ее развития, выяснения способов управления развитием болезни;
- 2) на основании экспериментальных данных формулируются в последующем рекомендации в клинику.

Преимущества экспериментального изучения болезни на животных заключаются в том, что:

- 1) развитие патологического процесса можно наблюдать от начала до конца.
- 2) только в эксперименте можно испытывать новые лекарства или действие других химических веществ, которые впервые начинает выпускать промышленность для применения в быту и сельском хозяйстве (ядохимикаты).

Вместе с тем экспериментальный метод имеет ряд ограничений:

1. Между животными и человеком существуют видовые различия.
2. Отсутствует возможность воспроизведения влияния на животных социальных факторов болезней.
3. Существенные ограничения обусловлены также деонтологическими аспектами экспериментов на животных в связи с причинением им во время опытов физических страданий.

Однако большинство достижений медицины, так или иначе, связано с экспериментами на животных, и экспериментальный метод имеет в современной патофизиологии важнейшее значение. Помимо экспериментального метода патофизиология широко использует и другие методы.



Широкое использование совершенных и мало инвазивных биохимических, биофизических, электрофизиологических и ряда других методов у постели больного дает возможность проводить безвредные целенаправленные функционально-диагностические исследования у пациентов и получать ценные данные для углубленного понимания типовых форм патологии и отдельных болезней. Таким образом, в рамках классической патофизиологии выделилась новая дисциплина – клиническая патофизиология широко использующая метод клинического исследования.

В последние годы широкое использование методов физического и математического моделирования с использованием современной компьютерной техники позволяют моделировать различные патологические процессы, устанавливать их механизмы развития, прогнозировать развитие и исход в заданных условиях.

**Метод теоретического анализа результатов исследования, формулирования научных положений и концепций.** Для анализа и обобщения большого и быстро возрастающего объема фактических данных первостепенное значение имеет теоретическая разработка философских и методологических аспектов патологии, ее фундаментальных понятий и категорий, системного принципа в патологии и других вопросов, связанных с формулированием научных положений общей теории медицины. Результаты теоретических разработок имеют непосредственное значение для медицинской практики.

#### Структура и фазы патофизиологического эксперимента

Патофизиологические эксперименты бывают острыми и хроническими.

Постановке эксперимента предшествуют четыре этапа.

1. *Подготовка вопроса.* Задача этого этапа – определение цели и задач исследования. На этом этапе создается научная концепция (гипотеза) проводимого исследования.

2. *Выбор частной методики.* Методика воспроизведения эксперимента должна быть наиболее соответствующей поставленным цели и задачам. Важным моментом этого этапа является исключение всех субъективных факторов, которые помимо воли экспериментатора могут сказаться на результатах. Достигается это путем проведения контрольных серий экспериментов.

3. *Планирование эксперимента.* Главная задача этого этапа эксперимента – исключение случайностей, путем расчета вероятности случайностей.

4. *Обработка полученных данных.* Используются статистические методы. На этом этапе устанавливаются средние величины изучаемых параметров жизнедеятельности и их достоверность.

Чаще всего применяются следующие способы моделирования патологического процесса (частные методики):

1. Методика выключения.
2. Методика раздражения.
3. Введение в организм различных веществ.
4. Методика изолированных органов и тканевых культур.
5. Метод сравнительной патологии.

Метод сравнительной патологии внедрен в экспериментальную биологию нобелевским лауреатом И.И.Мечниковым. Эволюционный подход был применен ученым в исследованиях по изучению защитной роли фагоцитоза и невосприимчивости к инфекционным болезням.

#### Фазы патофизиологического эксперимента

**Первая фаза** включает регистрацию параметров жизнедеятельности животного в исходном состоянии. Полученные данные не соответствуют норме, поскольку животное содержится в условиях вивария, оно, как правило, зафиксировано и часто находится под наркозом. Результаты этой фазы опыта используются при проведении остальных фаз эксперимента в качестве контрольных данных.



**Вторая фаза** включает моделирование патологического процесса и изучение его патогенеза (механизмов развития патологического процесса).

**Третья фаза** включает экспериментальную терапию. Экспериментальная терапия проводится на основе сформулированной гипотезы патогенеза процесса и имеет значение не только для разработки лечебных мероприятий и внедрения в клинику новых лекарственных средств, но и служит критерием правильности представления о механизмах развития патологического процесса.

### Структура учебной дисциплины

Учебная дисциплина «патофизиология» включает 3 основных раздела с несколькими подразделами и имеет следующую структуру.

**I. Нозология** (от греч. Nosos - болезнь, + logos) включает следующие разделы:

- 1. Общее учение о болезни:** а) основные понятия и категории патологии; б) классификация и номенклатура болезней; в) некоторые социальные аспекты патологии.
- 2. Общая этиология** (от греч. Aithia - причина): а) общие свойства болезненных факторов; б) основные категории болезненных факторов; в) значение условий в возникновении болезней; г) принципы этиотропной профилактики и лечения.
- 3. Общий патогенез** (от греч. Pathos + genesis - происхождение): а) механизмы устойчивости организма к действию патогенных факторов; б) общие механизмы развития болезни; в) механизмы выздоровления; г) механизмы умирания; д) принципы патогенетической терапии.

**II. Учение о типовых патологических процессах:** повреждение клетки, воспаление лихорадка, инфекционный процесс, гипоксия, опухолевый рост, аллергия и др.

**III. Учение о типовых формах патологии органов и систем:** крови, кровообращения, дыхания, пищеварения и т.д. Этот раздел называют также «частная патофизиология».

**Ключевые понятия нозологии** – это «болезнь» и «здоровье». Чтобы дать определение понятий «болезнь», «здоровье», надо помнить о том, что человек – биосоциальное, думающее существо. Существует множество определений состояния здоровья, но три названных критерия фигурируют лишь в определении ВОЗ.

**«Здоровье – это состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не отсутствие болезней и физических дефектов».**

По существу констатация состояния болезни в основе всегда имеет сравнение тех или иных свойств организма с некоторыми среднестатистическими показателями жизнедеятельности здоровых людей. Таким образом, норма в медицине является мерой здоровья. Под «нормой» понимают некий количественный диапазон показателей жизнедеятельности организма, который обеспечивает качество жизни человека.

Предложено много дефиниций термина «болезнь», но не один из них не получил широкого распространения и признания. Наиболее удачное определение дано Н.Н. Зайко: «Болезнь есть нарушение нормальной жизнедеятельности организма при воздействии на него повреждающих агентов, в результате чего понижаются его приспособительные возможности». Представляется, чтобы дать определение термина «болезнь», надо учесть следующие существенные критерии (признаки):

- 1) наличие повреждения организма (полома);
- 2) включение в ответ на повреждение мер защиты организма;
- 3) диалектическое единство полома и мер защиты;
- 4) и результат этого единства, заключающийся в снижении социальной и биологической адаптации личности.

С этих позиций можно дать такое определение болезни. **Болезнь – это динамическое состояние организма в ответ на повреждение, характеризующееся диалектическим единством патологических и**



защитно-приспособительных реакций, при котором происходит снижение социальной и биологической адаптации личности.

В патофизиологии широко используют следующие термины.

*Патологический процесс* – это совокупность местных и общих патологических и защитно-приспособительных реакций организма в ответ на повреждение.

Патологическое состояние – патологический процесс, растянутый по времени.

Патологическая реакция – простая форма патологического процесса (А.Д. Адо). Патологическая реакция – неадекватный и биологически нецелесообразный (вредный или бесполезный) ответ организма на воздействие обычных или чрезвычайных раздражителей (например, аллергия).

В развитии ряда болезней, особенно инфекционных, можно выделить следующие стадии (периоды):

1. Латентный период (для инфекционных болезней – инкубационный). Он начинается с момента воздействия причинного фактора и продолжается до первых признаков болезни.
2. Продромальный период – от появления первых признаков заболевания до полного проявления симптомов болезни.
3. Период клинических проявлений – характеризуется развернутой клинической картиной заболевания.
4. Исход болезни. Возможны следующие исходы болезни: выздоровление (полное или неполное), переход в хроническую форму и смерть. В некоторых случаях болезни наступает ремиссия (от лат. *Remissio* – уменьшение, ослабление). Ремиссия – временное улучшение состояния больного, которое отнюдь не представляет собой выздоровление и, как правило, вновь сменяется рецидивом, т.е. обострением патологии.

При некоторых заболеваниях развиваются осложнения. Под осложнением (лат. *Complicatio*) понимают каждый присоединившийся к основному

страданию патологический процесс, не обязательный при данном заболевании, но в своем возникновении связанный с вызвавшими его причинами или с развивающимися в ходе болезни нарушениями в организме (язвенная болезнь – прободение).

В медицине часто используют термин «предболезнь». *Предболезнь* – это состояние жизнедеятельности организма при наличии повреждения, когда защитно-приспособительные механизмы полностью компенсируют полом, в результате чего все параметры жизнедеятельности укладываются в диапазон нормы. В период предболезни регистрируется напряжение регуляторных процессов и снижение резервных возможностей поврежденного органа и организма в целом. Выявляют предболезнь по наличию патологической реактивности при проведении дозированных нагрузок (тест толерантности к глюкозе).

#### Тема лекции: «Общая этиология и общий патогенез»

Цель лекции: Создать современные представления об основных категориях общей этиологии и общего патогенеза.

#### План лекции

1. Общая этиология.
2. Современные и исторические взгляды на причинность в патологии.
3. Общий патогенез.
4. Категории патогенеза.

#### Общая этиология

Этиология – это учение о причинах и условиях возникновения болезней.

Современное диалектико-материалистическое представление о причинности в патологии основано на положениях материалистической диалектики и детерминизма. Они таковы:

1. Все явления в природе имеют свою причину.



2. Причина материальна, она существует вне и независимо от нас. Ее можно познать, как объективную реальность, данную нам в ощущениях.

3. Причина болезни взаимодействует с организмом: изменяя его, она изменяется сама.

4. Причина придает болезни специфичность.

5. Выявить причину можно в момент ее действия, поскольку в определенных условиях, которые могут повлиять на конечный результат, она дает определенное следствие.

Анализируя перечисленные положения, можно сделать вывод: причина болезни – результат взаимодействия организма с причинным фактором в определенных условиях. Любой фактор эндогенной или экзогенной природы, который может с определенной долей вероятности вызвать заболевание, называют этиологическим фактором. Причина – главный этиологический фактор, который необходим для возникновения болезни. Причина придает болезни специфические черты. На возникновение болезни оказывают влияние, как правило, несколько условий. Один и тот же этиологический фактор иногда может играть роль, как условия, так и причины. Например, низкая температура среды может стать причиной отморожения, в то же время переохлаждение является одним из способствующих условий возникновения ОРЗ. Заболевание возникает при повреждающем действии одной причины и наличии совокупности условий. Роль условий для возникновения болезни такова: часть из них способствует, а часть – препятствует развитию патологического процесса и болезни.

По природе этиологические факторы могут быть: механическими, физическими, химическими, биологическими, социальными.

#### **Исторические взгляды на причинность в патологии**

Взгляды на причинность в патологии от наивных до научных всегда были и будут либо материалистическими, либо идеалистическими.

**Механистический детерминизм**, опираясь на открытия основных законов механики И. Ньютоном в XVII веке, дал методологическую основу познания природы, как объективной реальности при использовании следующих методов: метод изоляции, метод сходства, метод различий, метод остаточных явлений.

Наиболее блестящими и плодотворными концепциями в этиологии на протяжении XIX и XX веков были монокаузализм, кондиционализм, конституционализм и фрейдизм.

#### **Сущность и критика монокаузализма**

Предпосылкой возникновения монокаузализма стало бурное развитие бактериологии и вирусологии, открывших конкретные причины заразных заболеваний.

Сущность монокаузализма наглядно выражена в триаде Генле-Коха. Триада Генле-Коха представляет собой развитие Р. Кохом формулировок Ф.-Г.-Я Генле:

1. Микроб должен быть выделен во всех случаях данного заболевания.
2. Все явления болезни должны объясняться числом и распределением микробов.
3. Возбудитель каждой инфекции должен быть выделен в виде хорошо морфологически очерченного микроорганизма.

С позиций этой теории организм человека является резервуаром для микробов, внедрение которых достаточно для развития болезни. Заслуга монокаузализма – признание познаваемости причины, что позволяет проводить профилактику болезней и поиск средств этиотропной терапии, направленной на устранение причины болезни.

В жесткие рамки монокаузализма не укладывались некоторые факты. Так, открытие Лефлером бактерионосительства показало, микроб есть, а болезни нет, но носитель является источником инфицирования других лиц. Опыты Л. Пастера доказали, что в условиях переохлаждения кур можно заразить сибирской язвой. Дженером было замечено, что доярки,



переболевшие коровьей оспой, не болеют натуральной. В любую самую страшную эпидемию среди населения есть группа лиц, которые не болеют. Перечисленные наблюдения и открытия посеяли сомнения в умы многих ученых. Кроме того, в этот период вышли интересные философские публикации субъективно-идеалистического толка Маха и Шопенгауэра. Возникла благодатная почва для прямо противоположного монокаузализму – кондиционализма.

**Кондиционализм** отрицал объективность причины. По этой доктрине, возникновение болезни – это процесс, требующий одновременного или последовательного действия многих равноправных условий, каждое из которых значимо и необходимо для заболевания. По М. Ферворну сформулировавшему оригинальные основы этого учения в медицине, «понятие причины есть мистическое понятие», подлежащее изгнанию из точных наук. Кондиционалисты считали, что совокупность условий, которые вызвали заболевание, во многом, определяются состоянием самого больного, поэтому врач должен направить все свое внимание на реактивность и резистентность пациента.

Концепция кондиционализма в этиологии оказалась очень плодотворной, поскольку ее приверженцы придавали должное значение той роли, которую играет реактивность организма в возникновении болезни. Усилиями кондиционалистов больной уже не рассматривался пассивным резервуаром бактерий, внимание врачей было привлечено к личности больного, что, безусловно, облегчало процесс лечения.

Итогом развития учения о реактивности явилось признание ее важной роли в этиологии болезней и появление **конституционализма** – особой доктрины, возникшей в русле кондиционалистских представлений и отводящей именно особенностям групповой реактивности приоритетное место в этиологии. Основоположниками конституционализма как этиологической концепции были Ю.Тандлер, Ф.Марциус и П.Матес. Они ставили конституцию во главу угла в возникновении болезней. Современная

патология, наследуя концепцию о важной роли конституции в развитии болезней, отвергает фаталистический элемент ортодоксального конституционализма: конституция не механически детерминирована наследственностью и обуславливает лишь повышенную вероятность тех или иных реакций, не подменяя роли причинных факторов болезней. **Конституция** – это единый комплекс морфофункциональных и психических особенностей организма достаточно устойчивых, определяющих его реактивность и сложившихся на основе наследственности под влиянием факторов внешней среды.

#### Сущность и критика фрейдизма.

По З. Фрейду личность состоит из трех составляющих, обозначаемых: «ид» – ОНО (бессознательно-биологическая часть), «эго» – Я (индивидуально-личностная), «супер-эго» – сверх Я (социально-тривиальное сознание).

«Ид» – наиболее примитивный компонент, носитель инстинктов. Будучи, бессознательным «ид» подчиняется принципу удовольствия. «Ид» насыщен сексуальной энергией – либидо, которая требует своего выхода. «Оно» по своему происхождению и сущности является изначально биологическим, вместилищем «первичных влечений», прежде всего, сексуального. «Эго» (Я) – второй компонент – вынужденно служит требованиям «ид», но следует принципу реальности, а не удовольствия. Наконец, «супер-эго» – третий компонент – служит носителем моральных стандартов, это та часть личности, которая служит носителем моральных принципов, которая выполняет функцию критика и цензора.

Поскольку требования к «эго» со стороны «ид» и «супер-эго» несовместимы: «ид» – требует безграничного удовольствия, а «супер-эго» говорит «нельзя», то «эго» неизбежно пребывает в состоянии конфликта, создающего невыносимое напряжение. Согласно учению З. Фрейда – причина болезни в конфликте сознательного и бессознательного, т.е. биологического и социального, значит причины болезни в самом человеке.



По мнению З. Фрейда от напряжения, создаваемого «ид» и «эго», «эго» спасается с помощью специальных «защитных механизмов» - *вытеснения и сублимации*. **Вытеснение** означает устранение из сознания запретных чувств, мыслей в область бессознательного - «ид». **Сублимация** - разрядка запретной сексуальной энергии в форме деятельности, приемлемой для индивида и общества. Разновидностями сублимации по З. Фрейду являются творчество, увлечение (хобби), занятие спортом. То есть художники творят не потому, что их вдохновляет окружающий мир, а потому, что у них избыток половой энергии.

В связи с тем, что истинные желания вытесняются в бессознательное, то надо исследовать именно бессознательное. Для этого Фрейд предложил свой метод психоанализа, включающий три процедуры:

- 1) анализ сновидений;
- 2) анализ опечаток, ошибок, оговорок;
- 3) метод свободных ассоциаций - занимает центральное место. Больному предлагается излагать врачу все, что приходит в голову (у кого, что болит, тот о том и говорит).

З. Фрейд достиг замечательных результатов в лечении неврозов, применяя психоанализ при обследовании пациентов и в качестве метода лечения психотерапию. Свои наблюдения он обобщил в 1920г. в книге «Эрос и невроз». В 20-е годы к Эросу как к причине болезней З. Фрейд добавил Танатос (инстинкт смерти). С приходом Гитлера к власти говорить об эросе как причине заболеваний (неврозов) было просто смешотворно, поэтому Фрейд добавляет третий инстинкт - инстинкт агрессии, поскольку видел: горе, потеря близких - явная причина неврозов.

Неофрейдисты - дочь Анна Фрейд, Юнг, Фромм, Адлер, Александр на первый план в качестве причины болезней выводят инстинкт стремления к власти и боязнь ядерной войны.

Применение психотерапии у больных с неврозами приводило к их излечению (доказательная медицина!!!), поэтому в медицинской практике

широко используют методики психоанализа и психотерапии. В этом главная заслуга учения З.Фрейда. Однако положения З.Фрейда пока не имеют экспериментальных доказательств, в то время как концепция И.П. Павлова о том, что в патогенезе неврозов имеет значение срыв высшей нервной деятельности, экспериментально подтверждена.

Распространение идей Фрейда на область внутренних болезней привело к возникновению **психосоматического направления** в медицине. Ортодоксальные психосоматики считают, что причиной заболеваний являются духовные конфликты детского возраста. При этом в зависимости от того, в какой период детского возраста возникли психосоматические нарушения, формируются различные болезни. По мнению психосоматиков, если у детей до 6 месяцев возникает конфликт между стремлением к любви матери и пищевым инстинктом, то у взрослого впоследствии неизбежно развиваются: либо бронхиальная астма, либо язвенная болезнь. У ребенка до 3 лет наблюдается стремление к анализу. В этом возрасте он ломает игрушки и другие вещи. Запрет этих действий со стороны родителей приводит к агрессивности и спазмам мускулатуры. В возрасте от 3 до 6 лет формируется чувство собственного «я» и сексуальные чувства. Нарушения в этом возрасте приводят к истерии и различным половым расстройствам (Биологизаторские идеи).

При критическом отношении к некоторым положениям психосоматического направления в медицине человечество рационально использует накопленный психосоматиками опыт в психотерапевтической практике.

#### Общий патогенез

Термином «патогенез» обозначают учение о механизмах возникновения, течения и исхода болезней и патологических процессов, а в другом его значении конкретные механизмы их развития.

Проблемы патогенеза тесно связаны с вопросами этиологии. В некоторых случаях действие причинного фактора на протяжении всего



процесса решающим образом определяют его патогенез (большинство инфекционных заболеваний, многие интоксикации, наследственные болезни). В других случаях первичное действие причинного фактора является лишь пусковым механизмом цепи причинно-следственных связей. Каждое звено этой цепи становится, в свою очередь, причиной развития последующих явлений, т.е. патогенеза болезни даже при отсутствии его первопричины (травма, ожог, действие ионизирующей радиации). В некоторых случаях патогенез характеризуется появлением, так называемых, **порочных кругов**, когда причина и следствие меняются местами по принципу положительной обратной связи. Так, гипоксия любого происхождения, достигнув определенной степени, приводит к расстройству функции дыхательного и сосудодвигательного центров. Возникающие при этом расстройства дыхания и гемодинамики еще больше углубляют гипоксию. **Конкретная структура порочных кругов может быть различной. Но, раз возникнув, они обычно серьезно отягощают течение болезненного процесса и нередко создают опасные для жизни ситуации.**

Среди разнообразных механизмов развития болезней выделяют наиболее существенные, постоянно встречающиеся при этом заболевании и определяющие его главные черты. Эти механизмы принято называть **основными, или ведущими**. По мере развития болезни, на разных ее этапах ведущие механизмы могут меняться.

**Существенными признаками основного (ведущего) звена патогенеза является:**

- 1) без него невозможно развитие болезни,
- 2) выключение его прекращает развитие болезни.

В ряде случаев выделить из множества патогенетических звеньев единственный, «основной» или «ведущий», даже с учетом стадии болезни оказывается невозможным.

**Определяющие механизмы развития болезни принято называть патогенетическими факторами. К патогенетическим факторам относят:**

1) пусковой механизм, 2) основное звено, 3) порочные круги.  
Терапия, направленная на выключение действия патогенетических факторов, определяющих механизмов развития болезни, называется патогенетической.

Весьма вариабельно соотношение значения **местных и общих процессов в патогенезе**. Так, при воспалении преобладают местные проявления болезни. В других случаях, например, при мочекаменной болезни, небольшие по масштабу локальные нарушения вызывают генерализованные вегетативные реакции и выраженный болевой синдром. Врачу необходимо учитывать соотношение местного и общего в развитии болезни.

Например. Если кариес рассматривать как местное заболевание, то лечение могло приводить к выздоровлению. Часто в развитии кариеса приобретают роль ведущего звена патогенеза такие общие нарушения как нарушение фосфорно-кальциевого обмена в организме, поэтому эффект в лечении будет достигаться в сочетании местных терапевтических мероприятий и коррекции фосфорно-кальциевого баланса.

При развитии любой болезни обнаруживаются **специфические механизмы патогенеза**, которые обусловлены действием причины. Однако в ряде случаев неспецифические механизмы болезни встречаются при развитии любого заболевания и могут приобретать роль ведущих звеньев патогенеза. К неспецифическим механизмам болезни относят:

- Патологический стресс;
- Патологическую доминанту;
- Патологический парабиоз;
- Нарушение кортико-висцеральных связей;
- Нейродистрофический процесс.

Возникновение, развитие и завершение болезни складывается из двояких реакций по своей биологической сущности и значению для организма. Патогенез включает прямое следствие действия патогенного фактора (первичное повреждение), вторично возникающие структурно-



функциональные нарушения и одновременно или с определенным сдвигом по времени формирующиеся защитно-компенсаторные (саногенетические) реакции, направленные на устранение причинного фактора и возникших в организме нарушений. Пусковым механизмом этих реакций могут служить сам причинный фактор, а также первичные и вторичные результаты его повреждающего действия. Первичные и вторичные нарушения могут реализовываться на разных уровнях организации организма человека: от молекулярного до организменного, включая поведенческие реакции.

Таким образом, патогенез в его широком понимании представляет собой диалектическое единство процессов жизнедеятельности, представленных совокупностью патологических и саногенетических реакций. Правильная оценка каждого компонента патогенеза на всех этапах развития болезни имеет первостепенное значение для оптимальной патогенетической терапии, которая направлена на блокаду реакций патологических и стимуляцию защитно-компенсаторных.

#### Тема лекции: «Патофизиология клетки»

Цель лекции: изучить роль патогенетических факторов в развитии местных проявлений заболеваний.

#### План лекции

1. Основные мишени повреждения клетки в патологии.
2. Особенности острого и хронического повреждения клетки.
3. Роль специфических и неспецифических повреждений клетки.
4. Общие ответы клетки на повреждение.
5. Механизмы развития гипоксического некролиза клетки.
6. Механизмы развития свободнорадикальной гибели клетки.

Повреждением клетки следует называть изменение структуры и функционирования клетки, которые сохраняются после удаления повреждающего агента. Повреждение клетки может вызываться

множеством этиологических факторов. Чаще всего повреждающее действие агента направлено на следующие мишени:

- 1) клеточные мембраны (проявляются нарушениями ионного и осмотического равновесия и особенно опасны увеличением концентрации внутриклеточного цитоплазматического кальция);
- 2) митохондрии и энергообразование;
- 3) структурные и ферментные белки;
- 4) ядро.

Острое повреждение клетки в зависимости от направленности, силы и продолжительности действия повреждающего агента можно разделить:

- 1) на обратимые (процесс останавливается на обратимом формировании внутриклеточного отека);
- 2) и необратимые (процесс завершается насильственной гибелью клетки).

Следует различать прямое (первичное) и косвенное (вторичное) действие неблагоприятных факторов. Конкретное прямое повреждение имеет специфический характер. В условиях целостного организма первичное действие повреждающего фактора на клетки мишени сопровождается изменениями и в других клетках. Эти изменения опосредованы нарушением функционирования клеток-мишеней, поэтому названы вторичными.

Специфические повреждения клетки выражаются в определенном нарушении ее структуры и функции. Первичное, специфическое воздействие повреждающего фактора направлено на конкретные молекулярные структуры клетки. Специфическое повреждение играет роль пускового механизма целого каскада общих реакций клетки на повреждение. Например, при повреждении плазмолеммы создается цепь последствий, которая включает:

- 1) недостаточность натрий-калиевого насоса и функций ионных каналов;
- 2) утрату физиологических трансмембранных ионных градиентов;



- 3) избыточный вход натрия и воды в клетку, набухание клетки, развитие внутриклеточного отека;
- 4) избыточный вход кальция в клетку;
- 5) активацию мембранных фосфолипаз;
- 6) освобождение и превращения арахидоновой кислоты;
- 7) появление вокруг клетки липидных медиаторов воспаления (про-стагландинов, тромбоксанов - эйкозаноидный путь; липооксигеназный путь - лейкотриены);
- 8) нарушение локальной микроциркуляции.

Каскад этих реакций, заканчивается общим ответом на неблагоприятное воздействие клетки как целого. В зависимости от силы и продолжительности воздействия различают несколько стадий такого ответа.

При слабых повреждающих воздействиях развивается обратимое повреждение клеток, что соответствует стадии **паранекроза**. Глубокая, частично необратимая стадия повреждения клетки, непосредственно предшествующая моменту ее смерти именуется **некробиозом**.

Цитологические критерии гибели клетки: **кариопикноз**, **кариорексис** и **кариолизис**.

Биохимические критерии - клетка считается погибшей с момента полного прекращения производства свободной энергии (А. Ленинджер, 1978). Появление внеклеточной АТФ и ДНК - важный маркер разрушения клеток (!) и одно из проявлений **повышения проницаемости клеточных мембран**. Посмертные изменения необратимого характера, заключающиеся в постепенном ферментативном разрушении клетки (аутолиз) и денатурации ее белков, называются **некрозом**. Аутолиз клетки проявляется наличием в крови тканеспецифических ферментов (АЛАТ, ЛДГ<sub>5</sub>- печень, АСАТ, ЛДГ<sub>1</sub> - сердце).

Таким образом, клеточная гибель может быть:

1. Естественной (запрограммированной). Этот вид клеточной гибели реализуется через апоптоз и аутофагоцитоз.
2. Насильственной (от повреждений). Этот вид клеточной гибели реализуется через а) некробиоз чаще всего гипоксического или свободнорадикального происхождения; б) либо через аутофагоцитоз при аутоиммунных процессах.

#### МЕХАНИЗМЫ ГИПОКСИЧЕСКОГО НЕКРОБИОЗА КЛЕТКИ

Самый частый и распространенный типовой процесс - это гипоксия. Если смерть организма является стойким прекращением спонтанного кровообращения и дыхания, значит, в конце любой смертельной болезни наступает, независимо от ее причин, острая гипоксия. Любое повреждение, которое нарушает работу митохондрий и делает их не способными к тканевому дыханию. Универсальный неспецифический механизм защиты от гипоксии основан на увеличении транспорта кислорода и глюкозы в жизненно важные органы.

В механизмах гипоксического некробиоза - ключевая роль принадлежит избытку ионизированного внутриклеточного кальция. Кальций поступает в клетку энергезависимым путем через потенциал-зависимые входные кальциевые каналы. Кроме того, раздражение кальциймобилизующих рецепторов ведет к активации фосфолипазы С и продукции липидных внутриклеточных посредников - диацилглицерина и инозитолтрифосфата. Цитоплазматический кальций переходит в активную форму путем взаимодействия со своим белковым внутриклеточным рецептором - кальмодулином. Комплекс кальций-кальмодулин активирует кальмодулинзависимые протеинкиназы, которые вместе с протеинкиназой С, активизируемой диацилглицерином, осуществляет включение тех или иных клеточных ферментов.

Отличие между ответом клетки на раздражение и повреждением заключается в том, что при реактивном раздражении стабилизация уровня кальция возможна, а при повреждении емкость стабилизирующих



механизмов недостаточна и концентрация внутриклеточного кальция продолжает расти и сохраняется повышенной долго.

Ферменты, которые активируются кальцием:

- 1) фосфолипазы (способствуют разрушению мембран);
- 2) протеазы (разрушают белки мембран и цитоскелета клеток);
- 3) АТФ-азы (способствуют ускоренному истощению АТФ);
- 4) эндонуклеазы (вызывают фрагментацию хроматина и запускают апоптоз).

При необратимом повреждении клетки митохондрии захватывают значительное количество кальция. Эндогенный детергентный эффект замыкает цепь фатальных событий, ведущих к «точке необратимости» некробиоза. Мыла разрушают мембраны органоидов и на клетку обрушивается удар гидролаз, активных радикалов и других метаболитов, изолированных до этого момента в различных отсеках клетки. С этого момента клетку можно считать мертвой, а процесс некротического аутолиза - начатым.

Таким образом, длительное повышение цитоплазматической концентрации активного кальция - это центральное звено клеточной гибели.

#### МЕХАНИЗМЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО НЕКРОБИОЗА КЛЕТКИ

Активные формы кислорода (АФК) представлены супероксидным анионрадикалом, гидроксильным анионом, пероксидом водорода и оксидом азота. АФК - физиологические метаболиты. Они вырабатываются в ЭПР в ходе работы микросомальной окислительной системы цитохрома P - 450, при функционировании митохондрий с участием так называемого убисемихинона, в лизосомах и пероксисомах под действием мембранных НАДФН-зависимых оксидаз (никотинадениндинуклеотид восстановленная форма) при ускоренном распаде пуринов. Источником АФК могут быть фагоцитирующие макрофаги, гранулоциты, эндотелий сосудов. Установлено, что адренэргическая стимуляция приводит к усилению, а холинэргическая - к ослаблению продукции эндогенных АФК. Этиологически выработка АФК

опосредована повреждающим действием на клетку всех видов ионизирующих излучений. Кроме того, при массовом разрушении клеток и их ядер, например, при синдроме длительного раздавливания, из пуриновых оснований в организме образуется значительное количество мочевой кислоты. В этом случае интенсивная работа уратоксидазы в пероксисомах приводит к освобождению значительного количества свободных радикалов, что способствует вторичному повреждению клеток (применение в этих условиях блокаторов образования мочевой кислоты, например, аллопуринола, облегчает течение травматического синдрома).

Повреждающее действие АФК заключается в том, что они обладают пермиссивным эффектом по отношению к некоторым биологически активным веществам в зависимости от их редокс-состояния.

Основные проявления повреждающего действия АФК:

1. Активация ПОЛ;
2. Повреждение ДНК;
3. Взаимодействие с сульфгидрильными группами.

Свободнорадикальная гибель клетки, до известной степени, альтернативна гипоксическому некробиозу, имеет с ним много общего, включая почти идентичные финальные стадии.

Равновесие между генерацией и инактивацией АФК в клетке может устанавливаться на разном уровне - и это фундаментальная неспецифическая составляющая клеточной реактивности, модулирующая клеточные ответы на разнообразные конкретные стимулы. Инактивация АФК происходит с помощью антиоксидантных механизмов клеток.

#### Тема лекции: «ВОСПАЛЕНИЕ». Часть 1

Цель лекции: сформировать знания и создать мотивацию изучения причин и механизмов развития воспаления.

План лекции



1. Признаки воспаления.
2. Механизмы развития воспаления.
3. Общая характеристика компонентов воспаления.

Воспаление возникает как реакция организма на повреждающий фактор и на вызываемое им повреждение. Повреждающие факторы, называемые в данном случае флогогенами (phlogosis – воспаление), объединяют по их происхождению в две большие группы - экзогенные и эндогенные. Флогогены по природе могут быть инфекционными и неинфекционными.

В зависимости от исходного состояния организма выраженность воспалительной реакции может быть различной. При адекватности ответной реакции организма силе воздействия флогогенного фактора развивается воспаление норморгергического типа. В иных случаях воспаление может быть гипер- или гипоергическим.

«Воспаление – это возникшая в ходе эволюции реакция организма (живых тканей организма) на местные повреждения; состоящая из сложных поэтапных изменений микроциркуляторного русла, системы крови и соединительной ткани, которые направлены, в конечном счете, на изоляцию и устранение повреждающего агента, и восстановление (или замещение) поврежденных тканей» (А. М. Чернух).

Различают местные, общие, гистологические признаки воспаления. Местные признаки воспаления: rubor (покраснение), calor (жар), tumor (припухлость), dolor (боль), functio laesa (нарушение функции). Общие реакции организма при воспалении получили название «ответа острой фазы» (ООФ). Важнейшие проявления ООФ, связаны с активацией нервной, эндокринной, иммунной и кроветворной систем (стресс-реакция, лихорадка, лейкоцитоз, изменение белкового профиля крови, ферментемия, увеличение СОЭ, формирование иммунитета и иммунопатологических реакций). Общие реакции при воспалении вызваны дренажной функцией воспаления;

поступлением в кровоток провоспалительных цитокинов, прежде всего, интерлейкинов. Защитная роль общих реакций направлена на максимальную локализацию процесса. В настоящее время все исследователи признают, что нет воспаления без альтерации (т.е. повреждения) тканей, выделения медиаторов воспаления и реакций микроциркуляторного русла, экссудации и эмиграции лейкоцитов, пролиферации. Если отсутствует хотя бы один из четырех гистологических признаков, то говорить, о воспалении мы не имеем права.

### МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Динамика воспалительного процесса независимо от вызывающих его причин, всегда достаточно стандартна. Закономерный характер его развития в большей мере обусловлен медиаторами воспаления. Медиаторы воспаления - это комплекс физиологически активных веществ, опосредующих действие флогогенов, определяющих развитие и исходы процесса воспаления. По происхождению различают клеточные и плазменные (гуморальные) медиаторы. По своей природе медиаторы воспаления объединены в следующие группы: биогенные амины; активные полипептиды и белки; ферменты (преимущественно лизосомального происхождения); цитокины (интерлейкины); производные полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, линолевой). Ряд исследователей эйкозаноиды относят к модуляторам воспаления, а к медиаторам воспаления причисляют еще нейромедиаторы, нуклеиновые кислоты, активные формы кислорода, гепарин, кейлоны и антикейлоны. По механизму действия медиаторы воспаления делят на провоспалительные (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , лейкотриены) и противовоспалительные (спермин, спермидин, путресцин, кадаверин, клеточные медиаторы ростового эффекта соматомединов), которые стимулируют репарацию в очаге воспаления.



## Компоненты воспаления

Патогенетическую основу воспаления составляют три компонента – альтерация, экссудация и пролиферация, которые тесно взаимосвязаны между собой.

Альтерация (от латинского alteratio – изменение). Принято различать первичную и вторичную альтерацию. Первичная альтерация возникает в ответ на прямое действие флогогена. Вторичная альтерация в очаге воспаления опосредована патогенетическими факторами, в основном – медиаторами воспаления, а также реакциями со стороны нервной системы (нервно-трофические воздействия); сосудистыми реакциями и физико-химическими факторами (ацидоз, дисиония). Под альтерацией в очаге воспаления понимают комплекс обменных, физико-химических и структурно-функциональных изменений (поражение органа локальное!!!).

Экссудация (от латинского слова exsudatio – выпотевание). Этот компонент воспаления включает в себя:

- 1) сосудистые реакции и изменения кровообращения в очаге воспаления;
- 2) выход жидкой части крови из сосудов – собственно экссудацию;
- 3) эмиграцию (от латинского слова emigratio – выселение), хемотаксис лейкоцитов в очаг воспаления и развитие фагоцитарной реакции.

Динамика сосудистых реакций и изменения в очаге воспаления стереотипна: кратковременный ангиоспазм, артериальная и венозная гиперемии и стаз. В результате - формируется своеобразный барьер, обеспечивающий ограничительную функцию очага воспаления.

Выход жидкой части крови в очаг воспаления (собственно экссудация) происходит вследствие резкого усиления процесса фильтрации и микровезикулярного транспорта, а накопление жидкости в тканях связано со снижением процесса резорбции из-за увеличения венозного давления. Благодаря экссудации происходит отграничение очага воспаления разбавление токсинов и продуктов распада тканей, осуществляется защита

от флогогенных агентов и поврежденных клеток с помощью ферментов и иммуноглобулинов.

Эмиграция лейкоцитов за пределы сосудов – процесс активный. Временная последовательность эмиграции разных видов лейкоцитов в очаг воспаления обусловлена стадийностью образования и экспрессии на их поверхности молекул адгезии (селектины, интегрины, белки суперсемейства иммуноглобулинов), а также стадийностью появления в очаге воспаления факторов хемотаксиса (C5a компонент комплемента, 4 тромбоцитарный (антигепариновый) фактор, метаболиты арахидоновой кислоты, лимфокины и др.). Процесс эмиграции последовательно проходит в три стадии:

- 1) краевого стояния лейкоцитов (маргинация),
- 2) адгезии к эндотелию и проникновения через сосудистую стенку,
- 3) направленного движения лейкоцитов в очаг воспаления (хемотаксис).

Биологический смысл и значение эмиграции лейкоцитов заключается в реализации ими следующих защитных функций:

1. Обнаружение, поглощение и деструкция флогогенного агента, а так же собственных поврежденных и погибших клеток (собственно фагоцитоз).
2. Синтез и выделение медиаторов воспаления.
3. Процессинг чужеродных антигенов.
4. Презентация чужеродного антигена клеткам иммунной системы.

**Фагоцитоз** обеспечивают специализированные клетки фагоциты. Различают 4 стадии фагоцитоза: сближение фагоцита с объектом; прилипание (аттракция, адгезия); захват фагоцитируемого объекта; внутриклеточное положение и переваривание объекта. Бактериостатическое и бактерицидное действие при фагоцитозе обеспечивается кислородзависимым и кислороднезависимым механизмами. Кислородзависимый механизм осуществляется АФК и миелопероксидазой, которая через галогены (хлор, бром) усиливает действие АФК. Кислороднезависимый механизм киллинга обеспечивается за счет действия



лизоцима, лактоферрина, катионных белков, ацидоза и лизосомальных гидролаз. Из двух механизмов киллинга бактерий более мощный кислородозависимый механизм.

На поздних этапах экссудации значительная часть лейкоцитов, мигрирующих в очаг воспаления, подвергается дистрофиям, аутолизу и превращается в «гнойные тельца» или подвергается апоптозу. Часть лейкоцитов (лимфоциты, эозинофилы), выполнив свои функции, возвращается в сосудистое русло и циркулирует в крови.

Пролиферация - (от латинского слова proliferatio - размножение) - завершающий компонент воспалительного процесса. При остром воспалении пролиферация начинается вскоре после действия флоггена на ткани и более выражена по периферии зоны воспаления (грануляционный вал). Условием оптимального течения пролиферации является затухание альтерации и экссудации. Для характеристики этого момента воспаления используют термин «раневое очищение», который обозначает деструкцию и элиминацию поврежденных тканей. Активация пролиферативных процессов прогрессирует с образованием противовоспалительных медиаторов. Ход пролиферации находится под контролем медиаторов воспаления, которые стимулируют пролиферацию клеток (митогены). Пролиферация характеризуется увеличением стромальных и, как правило, паренхиматозных клеток, а также образованием сосудов и межклеточного вещества в очаге воспаления с последующим замещением поврежденного участка ткани. Наиболее активным и разносторонним медиатором фибро- и ангиогенеза следует признать ТФР-β (трансформирующий фактор роста). Заключительный этап пролиферации - вторичная инволюция рубца, когда лишние коллагеновые волокна лизируются, удаляются, и остается лишь то их количество, которое необходимо для адекватного завершения воспалительного процесса.

## Тема лекции: «Воспаление». Часть 2

Цель лекции: изучить причины и механизмы развития хронического воспаления.

План лекции

1. Виды воспаления.
2. Причины и механизмы развития хронического воспаления.
3. Варианты развития хронического воспаления.

### Виды воспаления

Примерно одинаковая выраженность альтерации, экссудации и пролиферации наблюдаются при классической картине воспаления. В случае преобладания альтерации развивается некротическое воспаление. Различают также экссудативный и пролиферативный типы воспаления в соответствии с выраженностью того или иного компонента воспаления.

По характеру течения воспаление может быть острым и хроническим. Острое воспаление длится до 2-х недель. Для него характерна выраженная интенсивность воспалительной реакции и преобладание альтеративных, либо сосудисто-экссудативных явлений.

Хроническое воспаление - это вялый, длительно текущий процесс. В нем преобладают дистрофические и пролиферативные явления. Различают первичное и вторичное хроническое воспаление. Первичное хроническое воспаление изначально имеет персистирующее, вялое и длительное течение. Вторичное хроническое воспаление развивается после острого периода, когда процесс приобретает затяжной хронический характер.

### Причины и механизмы развития хронического воспаления

Хроническое воспаление развивается:

- 1) при различных формах фагоцитарной недостаточности;
- 2) в случаях длительного стресса;
- 3) при повторном повреждении тканей за счет присоединения иммунопатологических реакций;



4) при персистирующей инфекции и/или интоксикации в сочетании с аллергическими реакциями;

5) при патогенном действии факторов иммунной аутоагрессии.

Незавершенный фагоцитоз опасен тем, что вызывает персистирование флогогенов. Персистирование флогогенов опосредуют три основных механизма:

- блокада фагосома-лизосомального слияния (вирус гриппа, микобактерии, токсоплазмы);
- резистентность к лизосомальным ферментам (гонококки, стафилококки);
- способность патогенных микроорганизмов быстро покидать фагосомы после поглощения и длительно пребывать в цитоплазме (риккетсии).

#### **Основные причины незавершенного фагоцитоза:**

1. Мембрано- и/или ферментопатии лизосом.
2. Низкая эффективность опсонизации объекта фагоцитоза.
3. Недостаточность миелопериоксидазы.
4. Дефицит и/или недостаточность экспрессии молекул адгезии.
5. Недостаточный эффект гормонов регуляторов процесса фагоцитоза.

#### Условия, способствующие хроническому течению воспаления:

1. Значительное накопление в очаге воспаления активированных макрофагов.
2. Длительная стимуляция макрофагов.
3. Избыточная миграция в очаг воспаления ПЯЛ, которые вызывают деструкцию матрикса соединительной ткани, секретируют медиаторы воспаления, которые привлекают, удерживают и активируют в очаге воспаления мононуклеарные фагоциты.
4. Активация ангиогенеза. В частности, плазмолемма вновь образованных эндотелиальных клеток содержит молекулы адгезии, называемые

адресинами, которые стимулируют миграцию в очаг хронического воспаления лимфоцитов и моноцитов.

Активированные макрофаги, в свою очередь, потенцируют развитие хронического воспаления за счет продукции: гидролаз; эйкозаноидов; АФК; повреждения тканей продуктами ПОЛ (порочный круг).

Активированные макрофаги стимулируют образование фиброзной ткани: тканевыми факторами роста; факторами ангиогенеза; стимуляторами фибриногенеза.

Макрофаги при длительном существовании в очаге воспаления подвергаются сильному сигнальному воздействию  $\gamma$ -ИИФ и ФНО- $\alpha$  (кахексин), сливаются между собой и формируют гигантские многоядерные клетки, характерные для многих гранулем и способствующие прекращению жизнедеятельности персистентных внутриклеточных возбудителей.  $\gamma$ -ИИФ и кахексин Т-лимфоцитарного происхождения, вообще, чрезвычайно важны для поздних стадий тканевой эволюции макрофагов.

**Характер течения хронического воспаления определяется местными и общими факторами.** К числу местных факторов относятся: клеточный состав, цитокины, медиаторы воспаления, особенности поврежденной ткани (на фоне варикоза). К общим факторам причисляют особенности гормонального статуса индивида. В частности, ИЛ-1 определяет уровень продукции кортикотропин-релизинг-фактора (КРФ) в гипоталамусе. КРФ контролирует продукцию АКТГ и ГКС, которые детерминируют реакции в очаге хронического воспаления.

#### **Варианты развития хронического воспаления**

Различают два варианта хронического воспаления:

- 1) экссудативно-деструктивная форма;
- 2) персистирующие инфильтраты.

Ведущую роль в патогенезе экссудативно-деструктивной формы играют нейтрофильные лейкоциты (ПЯЛ).



Персистирующие инфильтраты состоят, главным образом, из макрофагов, лимфоцитов и их производных.

#### **Экссудативно-деструктивная форма хронического воспаления**

Главный толчок к воспалению экссудативного типа – повреждение эндотелия посткапиллярных венул прямое или опосредованное через лейкоциты. Это ведет к подключению каскадов биологически активных веществ плазмы – активация комплемента, свертывания, кининов. Создаются условия для миграции лейкоцитов в ткани. Оказавшись в тканях, лейкоциты не просто поглощают, убивают и переваривают микробы в очаге, но и выделяют лейкоцитарные медиаторы повреждения. Известно, что нейтрофильные лейкоциты – клетки острого воспаления. Почему же в одном случае воспаление протекает остро, а в некоторых – приобретает затяжное хроническое течение? Оказывается, к затяжному течению приводят, прежде всего, врожденные и приобретенные функциональные дефекты нейтрофильных лейкоцитов.

#### **Хроническое воспаление при формировании персистирующих мононуклеарных инфильтратов**

Мононуклеарные инфильтраты могут иметь диффузный и локальный характер. Миграция мононуклеаров в очаг воспаления связана с появлением гельминтов; микробов, паразитирующих в макрофагах; инородных тел и частиц, трудно метаболизирующихся. Лепра, туберкулез, сифилис, ревматоидный артрит, цирроз печени – типичные примеры заболеваний с хроническим течением воспаления.

Гранулемы и другие варианты мононуклеарной инфильтрации персистируют в связи с накоплением в них макрофагов, которые имеют более длительный, жизненный цикл, чем микрофаги. Макрофаги периодически генерируют флогогены, которые поддерживают специфические иммунные реакции. Гранулема растет не только за счет размножения в ней мононуклеарных фагоцитов (зрелые макрофаги вообще не делятся), сколько за счет нарушения равновесия между притоком и

оттоком в пользу первого. Макрофаги, активированные антигеном, вырабатывают цитокины, которые поддерживают персистенцию инфильтрата. Цитокины обеспечивают не только поступательное развитие очага воспаления, но и фиброгенез с последующим склерозом. Ангиогенез, поглощение и переваривание поврежденных клеток и матрикса, стимуляция фибробластов, синтез коллагена должны быть сбалансированы в интересах гомеостаза. Разбалансировка может привести к необратимым последствиям, вплоть до опухолей. Говоря о гранулемах, надо помнить, что иногда они претерпевают быстрое обратное развитие. Например, при сыпном и брюшном типе, туляремии. Эволюция мононуклеарного инфильтрата во многом зависит от взаимодействия макрофагов с Т-лимфоцитами в зоне воспаления. Это взаимодействие опосредуется через моно- и лимфокины. От чувствительности мононуклеарных фагоцитов к лимфокинам прямо зависит терапевтический эффект стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов. Чем выше чувствительность, тем больше эффект. В частности, глюкокортикоиды, не отменяя синтеза лимфокинов, делают макрофаги рефрактерными к ним, разрывают патологический «тандем» Т-лимфоцит – макрофаг и ускоряют рассасывание инфильтрата.

Морфологически гранулема имеет некоторое сходство с грануляционной тканью, которая образуется при заживлении ран. Она состоит из сосудистых элементов – молодых капилляров – и содержит большое количество макрофагов и фибробластов. Фибробласты продуцируют коллаген, который отграничивает гранулему от нормальной ткани. В зависимости от этиологии внутри гранулемы содержится разное количество нейтрофилов, лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов. Специальные клетки гранулемы – эпителиоидные клетки, напоминают своей формой клетки росткового слоя чешуйчатого эпителия. Происходят они из макрофагов, которые утрачивают способность к делению и становятся активно секреторными клетками. В секрете эпителиоидных клеток



имеются медиаторы, поддерживающие воспаление. Макрофаги при длительном существовании в очаге воспаления подвергаются сильному сигнальному воздействию  $\gamma$ -ИНФ и ФНО- $\alpha$  (кахексин), сливаются между собой и формируют гигантские многоядерные клетки, характерные для многих гранулем. Гигантские многоядерные клетки, способствуют прекращению жизнедеятельности персистентных внутриклеточных возбудителей.

Таким образом,  $\gamma$ -ИНФ и кахексин Т-лимфоцитарного происхождения чрезвычайно важны для поздних стадий тканевой эволюции макрофагов в очаге хронического воспаления.

**Тема лекции: «Патофизиология белкового и жирового обмена»**

**Цель лекции:** изучить причины и механизмы типовых нарушений белкового и жирового обмена.

**План лекции**

1. Общая характеристика типовых нарушений белкового обмена.
2. Типовые нарушения жирового обмена.
3. Этиология и патогенез атеросклероза.
4. Типы дислипотеинемий.

К типовым нарушениям белкового обмена относят: несоответствие потребностям организма количества и аминокислотного состава поступившего белка, нарушение расщепление белка в ЖКТ, расстройство трансмембранного переноса аминокислот, дефекты метаболизма аминокислот, нарушения содержания белков в плазме крови, нарушения конечных этапов катаболизма белков, диспротеинозы.

**Виды азотистого баланса:**

**Нулевой** – количество поступившего и выводимого азота совпадает.

**Положительный** – количество поступившего азота, больше, чем выводимого (гиперпродукция СТГ, полицитемия).

**Отрицательный** – количество поступившего азота меньше, чем выводимого (голодание, стресс, сахарный диабет, гиперкортицизм).

К типовым нарушениям жирового обмена относят ожирение, истощение, липодистрофии, липидозы, дислипотеинемии.

**Ожирение** – избыточное накопление липидов в организме в виде триглицеридов.

Для оценки оптимальной массы тела используют индекс массы тела (ИМТ) Кетеле.

ИМТ вычисляют по формуле  $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$ . В норме ИМТ=18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>.

ИМТ=25-29,9 – первая степень ожирения.

ИМТ=30-39,0 – вторая.

ИМТ= больше 40 – третья.

В патогенезе ожирения выделяют нейрогенные (центрогенный, гипоталамический), эндокринные (лептинозный, гипотиреоидный, надпочечниковый) и метаболические механизмы.

**Истощение** – патологическое снижение массы жировой, мышечной, соединительной ткани ниже нормы. ИМТ при истощении менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>. Кахексия – крайняя степень истощения. При кахексии дефицит жировой ткани более 50%.

**Липодистрофии** – состояния, характеризующиеся генерализованной или локальной утратой жировой ткани, реже – избыточным ее накоплением в подкожной жировой клетчатке.

**Липидозы** – состояния, характеризующиеся расстройством метаболизма липидов в клетках (паренхиматозные липидозы), жировой клетчатке (ожирение, истощение) или стенках артериальных сосудов (атеросклероз).

**Атеросклероз** – это прогрессирующее изменение преимущественно внутренней оболочки артерий эластического и мышечно-эластического типа, заключающееся в избыточном накоплении ЛП и других компонентов крови,



в реактивном образовании фиброзной ткани и происходящих в ней комплексных изменений.

**Этиология.** Причины атеросклероза окончательно не выяснены. Существует три гипотезы, объясняющие возникновение атеросклероза: липидная, хронического повреждения эндотелия и моноклональная.

**Факторы риска.** Известно не менее 250 факторов, способствующих возникновению и развитию атеросклероза. К наиболее значимым факторам относят: курение, диабет, АГ, ожирение, аутоиммунные заболевания, гиперхолестеринемия (ЛПНП/ ЛПВП = > 5:1), гипертриглицеридемия, гипергомоцистинемия, гиподинамия, инсульты и заболевания ССС в семейном анамнезе, прием пероральных контрацептивов.

Наиболее поражаемые сосуды: брюшной отдел аорты, коронарные артерии, сонные артерии, артерии мозга, почечные артерии, артерии брыжейки и нижних конечностей.

Признаки атерогенеза присутствуют у детей 9-10 лет. К 25 годам липидные полоски выявляются на 30-50% поверхности аорты.

**Патогенез.** Различают три стадии атерогенеза:

1. Жировой полоски.
2. Фиброзной бляшки.
3. Комплексных нарушений.

Этапы патогенеза:

1. Этап инициации.
2. Этап прогрессирования.
3. Переходный этап (межсклеротический).
4. Формирования атеромы. Образования фиброатеромы
5. Этап развития осложнений атеросклероза.

Наиболее значимые факторы риска инициации атеросклероза – это - 1) иммунопатологические реакции (I, II III типы); 2) гипоксия; 3) эндотоксикоз; 4) гомотестинемия; 5) дислипидопротеинемия; 6) перепады АД в местах ветвлений и изгибов артерий; 7) раннее курение.

Этап инициации

Факторы риска вызывают повреждение эндотелия сосудов. В ответ на повреждение происходит активация синтеза и экспрессия на поверхности эндотелиоцитов молекул адгезии (селектинов, интегринов и суперсемейства иммуноглобулинов, ФНО- $\alpha$ ). Мононуклеары и тромбоциты крови адгезируются на эндотелиоцитах. За адгезией к эндотелию следует их проникновение в субэндотелиальное пространство. Одновременно в субэндотелиальное пространство начинается транспорт ЛП, там происходит нарастание степени их модификации. Модификацию ЛП вызывают те же факторы риска инициации атеросклероза. Мононуклеары, поглощая модифицированные ЛП, превращаются в макрофаги и пенные клетки.

Этап прогрессирования атеросклероза

Миграция в зону повреждения интимы тромбоцитов и моноцитов сопровождается их активацией и выделением ими факторов хемотаксиса, факторов роста, ФНО- $\alpha$ , кининов, простагландинов, АФК, и липопероксидов. Медиаторы потенцируют повреждения эндотелиоцитов и субэндотелиального слоя и транспорт модифицированных липопротеинов в интиму. При этом нарастает процесс поглощения макрофагами модифицированных липопротеинов (в основном, ЛПНП). Одновременно происходит миграция в зону повреждения интимы гладкомышечных клеток, их пролиферация и трансформация в макрофагоподобные клетки. Макрофагоподобные клетки поглощают большое количество липопротеинов и синтезируют компоненты межклеточного вещества (эластина, коллаген, протеогликаны и др.). Происходит формирование липидных пятен и полосок.

Следует напомнить, что различают два фенотипа ГМК сосудистой стенки:

- 1) сократительный фенотип ГМК отвечает на воздействие вазоконстрикторов и вазодилататоров;



- 2) синтетический фенотип. ГМК синтетического фенотипа синтезируют коллаген, эластин, протеогликан, цитокины, факторы роста.

В области атеросклеротического поражения ГМК перепрограммируются из сократительного фенотипа в синтетический.

Переходный этап – межсклеротический – характеризуется нарастанием процессов поступления липопротеинов в интиму, их модификацией, образованием и распадом пенистых клеток. Это приводит к значительному накоплению в интерстициальном пространстве модифицированных ЛП и компонентов соединительной ткани.

Перечисленные три этапа атерогенеза клинически не проявляются.

Четвертый этап формирования атеромы и фиброатеромы обусловлен:

- 1) массивным проникновением моноцитов крови в интиму артерий;
- 2) увеличением масштаба миграции из средней оболочки сосуда ГМК, их пролиферацией и приобретением ими синтетического фенотипа;
- 3) прогрессирующей активацией синтеза компонентов межклеточного вещества соединительной ткани.

Атерома характеризуется:

- 1) наличием значительного количества клеточных элементов (пенистых клеток, ГМК, лимфоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов);
- 2) массивным скоплением внеклеточных ЛП, которые формируют ядро атеромы.

Фиброатерома – в дополнение к свойствам атеромы характеризуется:

- 1) формированием фиброзной крышки над липидным ядром;
- 2) развитием сети микрососудов, окружающих атеросклеротический очаг.

Атеромы и особенно фиброатеромы выступают в просвет артерии, уменьшают его, а также стимулируют тромбообразование.

Осложнения атеросклероза

Анатомо-функциональные осложнения:

1. Атерокальциноз.
2. Трещина крышки атеромы с последующим образованием пристеночного тромба и развитием эмболии.
3. Разрыв стенки микрососудов по периметру атеромы и фиброатеромы, что может привести: а) к кровоизлияниям в стенку сосудов; б) к образованию пристеночных и интермуральных тромбов.

Клинические осложнения:

- 1) инфаркты;
- 2) кровоизлияния и кровотечения;
- 3) ишемия.

**Дислипидемии** – это состояния, характеризующиеся отклонением от нормы содержания, структуры и соотношения в крови различных липопротеинов (ЛП).

ЛП подразделяют на атерогенные (ЛПОНП, ЛПНП, ЛППП) и антиатерогенные (ЛВП). В 1967г Фридериксон и соавт. разработали классификацию гиперлипидемий, которая была пересмотрена специалистами ВОЗ.

Тип	Хиломикроны	ОКХ	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП
1	Увеличены	норма	норма	Норма	Норма
2a	Норма	норма	норма	Норма	Увеличены
2b	Норма	норма	Увеличены	Норма	Увеличены
3	Норма	увеличены	Норма	Увеличены	норма
4	Норма	норма	Увеличены	норма	норма
5	Увеличены	норма	увеличены	норма	Норма

Тема лекции «Патофизиология углеводного обмена»

Цель лекции: изучить причины и механизмы развития типовых нарушений углеводного обмена.

План лекции

1. Типовые нарушения патологии углеводного обмена.
2. Классификация типов сахарного диабета.



3. Механизмы нарушения обмена веществ при сахарном диабете.

4. Механизмы развития осложнений сахарного диабета

Типовые формы патологии углеводного обмена: гипогликемии, гипергликемии, гликогенозы, гексоз- и пентоземии, агликенозы.

Гипогликемии – состояния, характеризующиеся снижением уровня глюкозы плазмы крови ниже нормы (патология печени, нарушение пищеварения, патология почек, избыток инсулина и дефицит контринсулярных гормонов, голодание, длительная и интенсивная физическая нагрузка). Гипогликемическая кома развивается при уровне глюкозы ниже 2 ммоль/л.

Нома глюкозы натошак – 3,3-5,5 ммоль/л.

Гипергликемии – состояния, характеризующиеся увеличением глюкозы выше нормы (эндокринопатии, неврологические и психогенные расстройства, переедание, патология печени).

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, обусловленных снижением секреции инсулина или эффектов его действия на инсулинзависимые ткани. Заболеваемость СД колеблется в разных странах от 1 до 3%, а у лиц с ожирением достигает 15-25%. По данным экспертов ВОЗ, СД увеличивает общую смертность пациентов в 2-3 раза. У пациентов СД в 3 раза чаще выявляется сердечно-сосудистая патология, в 10 раз – слепота, в 20 раз – гангрена конечностей.

Согласно классификации ВОЗ выделяют первичный СД двух типов.

СД 1-го типа обусловлен абсолютной инсулиновой недостаточностью.

СД 2-го типа обусловлен недостаточностью эффектов инсулина (относительная инсулиновая недостаточность).

Вторичный СД (симптоматический) – заболевания поджелудочной железы и эндокринная патология, сопровождающаяся гиперсекрецией контринсулярных гормонов.

Диабет беременных.

### Патогенез сахарного диабета

В патогенезе СД выделяют два основных пусковых механизма эффектов действия инсулина на клетки-мишени (гипоинсулинизм):

- 1) дефицит инсулина (нарушение синтеза и секреции инсулина),
- 2) недостаточность эффектов инсулина.

Сахарный диабет характеризуется многочисленными и разнообразными метаболическими, структурными и функциональными нарушениями. Часть из них является непосредственным следствием выпадения или ослабления специфических эффектов инсулина, другая часть возникает вторично как результат свойственных диабету метаболических расстройств. Нередко эти два рода нарушений связаны длинной цепочкой сопряженных промежуточных явлений, значительно растянутых во времени.

У пациентов с СД нарушаются все виды метаболизма, что сопровождается развитием осложнений со стороны тканей, органов и их систем, а также организма в целом.

### НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Инсулин принимает участие в регуляции всех видов обмена веществ, поэтому при СД все они расстраиваются.

Углеводный обмен. Нарушения углеводного обмена проявляются гипергликемией, глюкозурией, гиперлактатацидемией. Гипергликемия возникает вследствие недостаточности эффектов инсулина и нарушения утилизации глюкозы клетками. Глюкозурия является следствием гипергликемии. Гиперлактатацидемия – следствие торможения катаболизма лактата в цикле Кребса, нарушения ресинтеза гликогена из лактата.

Обмен белков. Нарушения обмена белков при СД характеризуются гиперазотемией и азотурией. Гиперазотемия (увеличение содержания в крови небелковых азотистых соединений) обусловлена катаболизмом белка, который при дефиците глюкозы в клетках служит источником энергии. Небелковый азот представлен азотом мочевины, аминокислот, мочевой кислоты,



креатинина, аммиака (остаточный азот). Азотурия – повышение экскреции азотистых соединений с мочой вследствие гиперазотемии.

**Жировой обмен.** В условиях недостатка глюкозы в клетках жиры становятся основным источником энергии. Нарушения жирового обмена при сахарном диабете проявляются гиперлипидемией, кетонемией, кетонурией. Гиперлипидемия – увеличение содержания в крови липидов выше нормы (более 8 г/л). Это обусловлено активацией липолиза, торможением транспорта и утилизации липидов клетками, снижением активности ЛПЛазы (липопротеинлипаза). Кетонемия – повышение концентрации кетоновых тел выше нормы (более 2,5 мг%). Кетонемия развивается, как правило, при дефиците инсулина и обусловлена активацией окисления СЖК в клетках с образованием КТ (ацетон, ацетоуксусная кислота,  $\beta$ -оксимасляная кислота).

Кетонурия – КТ хорошо фильтруются почками и выводятся из организма с мочой. Кетонурия – симптом неблагоприятного течения СД.

**Водный обмен.** Нарушения обмена воды при СД проявляются полиурией и полидипсией. Полиурия обусловлена выведением избытка глюкозы, азотистых соединений, КТ и ионов, что тормозит реабсорбцию жидкости в канальцах почек. При СД суточный диурез достигает 4-10л. Полидипсия обусловлена гипогидратацией организма и гиперосмией крови в связи с гипергликемией, азотемией, кетонемией, гиперлактатацидемией, повышением содержания отдельных ионов.

Осложнения СД – патологические процессы и состояния, обусловленные изменениями метаболизма при СД, но не обязательные для него. Осложнения СД подразделяют:

- 1) на остро протекающие (диабетический кетоацидоз, комы);
- 2) и развивающиеся в течение длительного времени поздние осложнения (ангиопатии, невропатии, ретинопатии, энцефалопатии, нефропатии, иммунопатологические состояния).

**ОСТРО ПРОТЕКАЮЩИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ** развиваются быстро, их длительность небольшая, нередко приводят к летальному исходу. Причины

развития острых осложнений: неправильная инсулинотерапия, стрессы, развитие острых или обострение хронических заболеваний.

**Диабетический кетоацидоз** развивается при дефиците инсулина. Выраженный кетоацидоз приводит к развитию **кетоацидотической комы**. Причины: недостаточное содержание в крови инсулина и повышение концентрации контринсулярных гормонов. Механизм развития: дефицит энергии в клетках вызывает активацию глюконеогенеза и глюкогенеза, протеолиза и липолиза. В условиях дефицита инсулина нарушается транспорт глюкозы в клетки и нарастает гипергликемия, а катаболизм СЖК протекает с образованием КТ и развитием ацидоза.

**Гиперосмолярная кома** наблюдается чаще у лиц с СД 2-го типа. Обусловлена высокой осмолярностью крови, которая вызвана гипергликемией и гипернатриемией. Увеличение натрия в крови – результат увеличения реабсорбции натрия в почках под воздействием альдостерона, синтез и секреция которого возрастает в ответ на гиповолемию. Гиперосмолярная кома развивается более медленно, чем кетоацидотическая. Характеризуется резкой дегидратацией клеток, возникновением обратимых очаговых неврологических нарушений, нарастающим расстройством сознания. Отсутствие кетоацидоза при гиперосмолярной коме связано с тем, что секреция инсулина, недостаточная для ликвидации гипергликемии, вполне достаточна, чтобы вместе с гиперосмолярностью ингибировать липолиз и высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани, необходимых для синтеза кетоновых тел; высокая дегидратация также снижает кетогенез. Гиперосмолярность подавляет также секрецию инсулина в ответ на гипергликемию, развивается порочный круг. Дегидратация при гиперосмолярной коме выражена сильнее, поэтому и сердечно-сосудистые нарушения у этих больных более выражены. Отмечается повышенная склонность к различным нарушениям свертываемости крови, артериальным и венозным тромбозам.



**Лактатацидотическая кома** развивается при диабете у больных с сердечной и почечной недостаточностью, заболеваниями печени, почек, при шоке, кровопотере, сепсисе, т.е. состояниях, сопровождающихся значительной тканевой гипоксией. При этом образование молочной кислоты превалирует над процессами ее утилизации печенью, возникает лактатацидоз. Метаболический ацидоз вызывает нарушение возбудимости и сократимости миокарда, а также парез периферических сосудов, в результате чего развивается коллапс.

**ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ** могут появляться через 15-20 лет после начала заболевания. В основе поздних осложнений СД лежат метаболические расстройства в тканях.

**Ангиопатии:** микроангиопатии и макроангиопатии. Микроангиопатии - патологические изменения в сосудах микроциркуляторного русла. Механизмы развития:

1. Гликозилирование (современная терминология - гликирование) белков базальных мембран капилляров в условиях гипергликемии.
2. Утолщение и уплотнение сосудистой стенки под влиянием избытка сорбитола. В норме сорбитол трансформируется не более 1-2% внутриклеточной глюкозы, а при диабетической гипергликемии уровень конвертации увеличивается в 8-10 раз за счет активации альдоредуктазы.

Последствия: утолщение сосудистой стенки, нарушение транскапиллярного обмена и образование микротромбов.

Макроангиопатии - развитие склеротических изменений в стенках артерий среднего и крупного калибра. При СД рано появляется и быстро прогрессирует атеросклероз сосудов. Причины:

1. Гликозилирование белков базальных мембран и интерстиция стенок сосудов. Модификация белковых молекул стимулирует атерогенез.
2. Накопление сорбитола в стенке артериальных сосудов.

3. Повышение уровня атерогенных ЛПНП и снижение уровня антиатерогенных ЛПВП.
4. Активация синтеза тромбоксана А2 тромбоцитами, что потенцирует вазоконстрикцию и адгезию тромбоцитов на стенках сосудов.
5. Стимуляция пролиферации ГМК артериальных сосудов.

Последствия: образование атеросклеротических бляшек, тромбообразование и окклюзия артерий с последующим развитием инфарктов и гангрены.

### Тема лекции: «Аллергия»

Цель лекции: изучить причины и механизмы развития патологической реактивности при аллергии.

#### План лекции

1. Факторы, способствующие развитию патологической реактивности при аллергии.
2. Этиология и патогенез аллергических реакций.
3. Принципы патогенетической терапии аллергических реакций.

Аллергические реакции являются одной из весьма распространенных у человека форм патологии. В настоящее время тяжелые аллергические заболевания встречаются у 10-20% населения. Аллергия чаще наблюдается у жителей высокоразвитых стран: с большей частотой у горожан, чем у населения сельской местности.

Причинами широкой распространенности аллергии считаются:

- 1) «химизация» жизни современного человека;
- 2) чрезмерный, зачастую неоправданный прием лекарственных препаратов (медицинализация);
- 3) а также некоторые меры по ликвидации эпидемических заболеваний (в частности, профилактические прививки), приводящие к снижению коллективного иммунитета населения.



Научный подход к изучению аллергии связан с именами П. Портье и Ш. Рише, Артюса, Пирке, П. Джелла, Р. Кумбса, А.М. Безредки, Г.П. Сахарова, А.Д. Адо, В. И. Пыцкого.

Аллергия – это повышенное, а часто и качественно измененная реакция организма на вещества аллергенной или гаптенной природы.

**Основу аллергии составляет специфическое избирательное повышение чувствительности организма к повторным воздействиям аллергенов.**

Специфические иммунные комплексы непосредственно или опосредовано через медиаторы аллергии оказывают патогенное действие на сосуды, строму и клеточные элементы различных тканей. Благодаря такому воздействию в виде аллергического воспаления, отека тканей, анафилактического шока и других разновидностей аллергии организм человека и животных приобрел в ходе эволюции возможность ускоренного освобождения от аллергена.

По происхождению аллергены классифицируются на две группы: экзогенные и эндогенные. Экзоаллергены представлены пищевыми, лекарственными, пыльцевыми, пылевыми, эпидермальными факторами, бытовыми химическими соединениями, сывороточными препаратами крови, инфекционно-паразитарными и инсектными аллергенами. К эндогенным аллергенам относятся компоненты клеток и тканей собственного организма, приобретающие свойства чужеродности в результате действия физических, химических, инфекционных и других агентов экзогенного происхождения. Формы аллергии, вызываемые эндогенными аллергенами, называют аутоаллергическими реакциями или болезнями.

#### **Пути проникновения аллергенов в организм**

1. Респираторный.
2. Алиментарный.
3. «Контактный».
4. Парентеральный.
5. Трансплацентарный.

**Факторы, способствующие развитию аллергии:** 1) повышение проницаемости естественных барьеров; 2) увеличение продукции минорных иммуноглобулинов класса Е и изменение состава иммуноглобулинов; 3) избыточное образование медиаторов аллергии; 4) повышение чувствительности клеток тканей к действию медиаторов аллергии.

#### **ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ**

В развитии аллергической реакции обычно наблюдается три стадии: I – иммунологическая (развивается состояние сенсibilизации); II – патохимическая (образование, активация и реализация эффектов медиаторов аллергии) и III – патофизиологическая (проявление аллергической реакции, ее клиническая манифестация).

А.Д. Адо выделял истинные и ложные аллергические реакции. Главное отличие ложных или псевдоаллергических реакций от истинных заключается в том, что в своем развитии они не имеют иммунологических механизмов (неиммунологическая аллергия). Различают три типа псевдоаллергических реакций: гистаминовый, вследствие нарушения активации системы комплемента, вследствие нарушения метаболизма арахидоновой кислоты.

В зависимости от механизмов развития гиперчувствительности различают четыре типа аллергических реакций (П. Джилл и Р. Кумбс).

Аллергические реакции I типа называют **анафилактическими, atopическими или реактиновыми**. Они реализуются с участием IgE (реактинов) и IgG<sub>4</sub>. Реагины фиксируются на клетках-мишенях (тучные клетки и базофилы, тромбоциты, макрофаги, эндотелий сосудов, клетки гладкой мышечной ткани).

Повторное попадание в организм того же аллергена сопровождается его взаимодействием с антителами и вызывает активацию клеток-мишеней и секрецию ими преформированных и вновь образующихся медиаторов аллергии (гистамина, серотонина, кининов, лейкотриенов, гепарина, простагландинов, протеаз, хемотаксических факторов и др.). Такой механизм



- основа развития аллергических форм бронхиальной астмы, конъюнктивита, крапивницы, дерматита, анафилактического шока, т.е. анафилактических и атопических реакций. При анализе развития атопий выявляются признаки наследственной предрасположенности к аллергии.

**Аллергические реакции II типа** (цитотоксические или цитолитические). Реализуется он с участием антител IgG<sub>1,2,3</sub>. Допускается участие IgM. Аллерген – собственные клетки с измененными антигенными свойствами. Цитотоксические эффекты при этом типе аллергических реакций развиваются как: 1) антитело-опосредованные; 2) комплемент-опосредованные; 3) опосредованные через фагоциты и К-клетки (клетки-киллеры). Основные медиаторы аллергии этого типа аллергических реакций являются: компоненты комплемента, супероксидный анион радикал, лизосомальные ферменты.

Примером аллергии II типа могут быть аллергические формы миокардита, эндокардита, энцефалита; тиреоидита, гепатита; инфекционно-аллергические нефриты и гепатиты, аллергические панцитопении крови.

**Аллергические реакции III типа** (иммунокомплексный или преципитиновый тип). Аллергенами являются растворимые белки, попадающие в организм в большом количестве извне или образующиеся в самом организме при развитии инфекции. В ответ на аллерген вырабатываются преципитирующие антитела классов IgG и IgM. **Имуноглобулины, взаимодействуя с аллергенами, образуют иммунные комплексы, растворенные в плазме крови и других жидкостях организма.** В комплексах «антиген-антитело» преобладает антиген, поэтому они не могут преципитировать. Иммунные комплексы, циркулируя в биологических жидкостях, активируют систему комплемента, факторы свертывающей системы, а также клетки (нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, тромбоциты). Взаимодействие иммунных комплексов с клетками сопровождается их активацией и выделением избытка медиаторов аллергии:

гистамина, серотонина, кининов, лизосомальных ферментов, катионных белков и др.

При этом типе аллергических реакций развиваются как местно выраженные процессы (феномен Артюса, ревматоидный артрит), так и генерализованные аллергические реакции (сывороточная болезнь, панцитопения, системная красная волчанка и др.).

**Аллергическая реакция IV типа.** Этот тип обозначают как клеточно-опосредованную, Т-лимфоцитозависимую аллергию. Выделяют три разновидности гиперчувствительности замедленного типа по Р. Бернетсону и Д. Гокроджеру: контактная гиперчувствительность; гиперчувствительность туберкулинового типа; гранулематозная гиперчувствительность. Вызывают такие реакции антигены трех категорий: некоторые микроорганизмы, паразиты, грибки, гельминты; чужеродные белковые вещества низкой молекулярной массы, которые обладают слабыми иммуногенными свойствами (в том числе содержащиеся в растворах вакцин для парентерального введения); гаптены.

В ответ на первичный контакт с антигеном образуются сенсибилизированные Т-лимфоциты. При повторном контакте аллерген взаимодействует со специфическими рецепторами этих Т-лимфоцитов. Они подвергаются бласттрансформации с последующим образованием различных клонов клеток, в том числе Т-киллеров. Т-киллеры способны повреждать клетки-носители аллергена как непосредственно, так и с «привлечением» фагоцитов. Кроме того, стимулированные аллергеном лимфоциты продуцируют медиаторы аллергии – лимфокины. Лимфокины обеспечивают дальнейшее развитие и проявления аллергической реакции. Лимфокины условно разделяют на 4 группы: действующие на лимфоциты и оказывающие иммунорегулирующие эффекты; действующие на фагоцитирующие клетки; влияющие на клетки-мишени (цитотоксины); действующие на другие клеточные элементы и ткани (кожный реактивный фактор; агенты,



повышающие проницаемость биологических мембран, активирующие образование тромбов, стимулирующие митоз).

Клинически эти реакции проявляются в виде аутоаллергических болезней (некоторые разновидности гломерулонефрита); инфекционно-аллергических реакций (туберкулиновая, бруцеллиновая и др.); контактно-аллергических реакций (контактный дерматит, конъюнктивит).

**Патогенетическую основу лечения** аллергических форм патологии, в том числе в иммунологическую стадию, составляет **гипосенсибилизация (десенсибилизация)**, т.е. снижение чувствительности организма к антигенному раздражителю. Различают специфическую и неспецифическую гипосенсибилизацию.

#### Тема лекции: «Лихорадка»

Цель лекции: изучить причины и механизмы развития лихорадки.

План лекции.

1. Этиология лихорадочной реакции.
2. Патогенез лихорадки.
3. Значение лихорадки для организма

Лихорадочную реакцию можно определить как типовой патологический процесс, для которого характерно повышение температуры тела под воздействием пирогенных веществ за счет изменения терморегуляции.

В зависимости от степени подъема температуры «ядра» лихорадку считают субфебрильной, если температура увеличивается не более, чем  $1^{\circ}\text{C}$  (от  $37,1$  до  $38^{\circ}\text{C}$ ); умеренной - ( $38,1-39^{\circ}\text{C}$ ), высокой - ( $39,1-40^{\circ}\text{C}$ ) и гиперпиритической - выше  $40^{\circ}\text{C}$ . Гипоталамические центры терморегуляции у человека предупреждают повышение температуры выше этого уровня. Если температура тела превышает  $41,1^{\circ}\text{C}$ , речь идет скорее всего о срыве механизмов терморегуляции, что характерно для гипертермии, а не для истинной лихорадки инфекционного или неинфекционного происхождения.

#### Этиология

Лихорадка независимо от причин связана с появлением в организме пирогенных веществ. Различают экзо- и эндогенные пирогены. Экзогенными пирогенами называются компоненты инфекционных возбудителей. Эндогенные пирогены образуются внутри организма, ими являются цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , интерфероны, катионные белки, колониестимулирующие факторы). Эндогенные пирогены термолabileны, не вызывают толерантности.

Наиболее изученным примером экзогенных пирогенов являются липополисахариды, которые входят в состав наружной мембраны Гр(-) бактерий. У Гр(+) флоры пирогенными свойствами обладают экзо- и эндотоксины белковой природы. Особенностью этих пирогенов является их активное прямое взаимодействие с лимфоцитами, которые, активизируясь, продуцируют пирогенные цитокины. Вирусы, риккетсии, спирохеты не обладают липополисахаридами или экзо- и эндотоксинами, однако при попадании в макрофаги и при взаимодействии с лимфоцитами активируют продукцию пирогенных цитокинов (вирус Эпштейн-Барра и вирус герпеса).

Пирогенными и цитокиностимулирующими свойствами обладают, так называемые, Т-независимы антигены. К этой группе принадлежат капсульные полисахариды бактерий леван и декстран, полимерный флагеллин жгутиковых, фиколи и пептиды из правовращающих аминокислот. Все перечисленные агенты непосредственно сшивают поверхностные иммуноглобулины В-лимфоцитов, активируют их различные клоны, вызывая поликлональную активацию, а также стимулируют макрофагальную продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и интерферонов.

Существуют фармацевтические пирогенные препараты, созданные на основе высокоочищенных липополисахаридов Гр(-) флоры. Это - пирогенал, пирексаль. Действующим веществом в этих препаратах является липоидА. Фармацевтические пирогенные препараты вызывают ответ острой фазы, не провоцируя интоксикацию. Они могут применяться с лечебной целью при



пиротерапии. Их токсическая доза в сотни тысяч раз превышает пирогенные дозировки. Они термостабильны. Повторное введение в организм лекарственных пирогенов вызывает развитие к ним толерантности.

### Патогенез

Независимо от этиологии и степени повышения температуры выделяют 3 стадии лихорадки:

1. стадию подъема температуры (stadium incrementum);
2. стадию стояния температуры на более высоком уровне (stadium fastigium);
3. стадию снижения температуры (stadium decrementum).

Степень и скорость повышения температуры зависят:

- 1) от концентрации пирогенных веществ в крови,
- 2) от свойств гематоэнцефалического барьера, определяющих поступление пирогенных веществ в мозг,
- 3) и особенностей реактивности больного.

### Механизмы развития лихорадки

Главными медиаторами действия эндогенных пирогенов служат простагландины  $E_1$  и, особенно  $E_2$ . Кроме простагландинов во внутриклеточном опосредовании эффекта эндопирогенов могут принимать участие циклические нуклеотиды и белковые трансмиттеры. Простагландины заставляют эталонные нейроны центра терморегуляции терять кальций, отчего паттерн их импульсации меняется, и они повышают точку теплового гомеостаза. От этого нормальная температура начинает восприниматься гипоталамусом, как пониженная. Активизируются симпатические центры, ограничивающие теплоотдачу и стимулирующие сократительный и несократительный термогенез. У взрослых механизм подъема температуры при лихорадке экономен и осуществляется за счет ограничения теплоотдачи. У грудных детей большое значение имеет усиление теплопродукции за счет интенсивного липолиза. Липолиз повышает риск кетоацидоза, аритмий,

судорог и рвоты, в связи с чем, тактика лечения лихорадки у детей более активна.

Теплопродукция возрастает в связи с усилением основного обмена и появлением характерной сократительной мышечной активности – мышечной дрожи. «Недрожательный термогенез» – окисление «бурого» жира, в ходе которого содержащаяся в нем энергия рассеивается в виде тепла, а не накапливается в виде макроэргических фосфатов. Теплоотдача понижается в связи с понижением температуры поверхности тела в результате сокращения кожных сосудов и в связи с уменьшением потоотделения. Холодная, бледная, сухая кожа и мышечная дрожь (озноб) – характерные признаки первой стадии лихорадки. Таким образом, повышение температуры тела в первую стадию лихорадки обусловлено уменьшением теплоотдачи и увеличением теплопродукции.

Когда температура достигает новой установочной точки теплового гомеостаза, ее рост прекращается. Озноб исчезает, кожа теплеет и приобретает нормальную окраску. Устанавливается новое постоянное соотношение между теплопродукцией и теплоотдачей. Температура тела стабилизируется на новом уровне, наступает вторая стадия лихорадки.

Температура тела снижается до нормы при прекращении продукции пирогенных веществ, что свидетельствует о третьей стадии лихорадки. При этом теплоотдача начинает превышать теплопродукцию. Сосуды кожи расширяются, температура ее повышается, увеличивается потеря тепла в результате излучения, проведения и конвекции; усиливается потоотделение и отдача тепла с помощью испарения, возможно ощущение жара, кожа краснеет, становится влажной.

Третья стадия лихорадки развивается не только в связи с прекращением выработки пирогенов, падение температуры в 3-ю стадию лихорадки - активная реакция организма, управляемая естественными антипиретиками. Естественными антипиретиками служат некоторые гормоны: нейропептид аргинин-вазопрессин; кортиколиберин, АКТГ,



глюкокортикоиды;  $\alpha$ -меланостимулирующий гормон; эндогенные опиаты (эндорфины, энкефалины); соматостатин.

Механизмы действия естественных антипиретиков, прежде всего, направлены на снижение чувствительности нейронов центра терморегуляции к действию эндогенных пирогенов. Конечный результат – снижение метаболических процессов, обеспечивающих теплопродукцию. За счет механизмов естественного антипиреза лихорадка не сопровождается повышением температуры свыше  $41,1^{\circ}\text{C}$ , именно эти процессы предупреждают развитие денатурации белков в организме лихорадящего пациента.

Скорость снижения температуры тела при третьей стадии лихорадки может быть различной. Критическое падение температуры характеризуется снижением температуры на  $2-3^{\circ}\text{C}$  в течение 10-12 ч, снижение температуры на такую же величину в течение 6-7 суток – это литическое снижение температуры. Критическое падение лихорадки опасно развитием вазомоторного коллапса.

#### Значение лихорадки для организма

Развитие лихорадки имеет положительные и отрицательные последствия для организма. Наиболее убедительные доказательства полезности лихорадки следующие. Лихорадка наблюдается у разных видов животных, являясь, таким образом, реакцией, сохраняемой в филогенезе, несмотря на ее высокую энергетическую стоимость. Лихорадящие животные в эксперименте противостоят инфекциям лучше. Репликация некоторых вирусов во время лихорадки тормозится. Усиливается активность лимфоцитов, выработка антител, фагоцитоз, тормозится рост опухолей.

Лихорадка расстраивает деятельность многих систем организма, прежде всего нервной, сердечно-сосудистой систем, что особенно опасно для детей и людей пожилого возраста.

Лихорадку следует отличать от гипертермии, при которой повышение температуры тела вызвано воздействием на организм внешнего или

внутреннего тепла. Повышение температуры тела при гипертермии обусловлено повреждением «срывом» механизмов терморегуляции. При лихорадке перестройка центра терморегуляции направлена на активную задержку тепла в организме независимо от температуры окружающей среды. При перегревании организм стремится освободиться от лишнего тепла путем максимального напряжения процессов теплоотдачи, чему препятствует повышенная температура окружающей среды. При лихорадке механизмы терморегуляции не нарушены, при гипертермии – нарушены, поэтому температура тела прогрессивно возрастает. Подъем температуры тела не превышает  $41,1^{\circ}\text{C}$ , при гипертермии – он может достигать  $43^{\circ}\text{C}$  и более.

#### Тема лекции: «Патофизиология шока»

Цель лекции: изучить причины и механизмы развития шока.

План лекции

1. Понятие «шок». Этиология шока.
2. Динамические этапы развития экспериментального шока.
3. Критерии необратимости шока.
4. Общие принципы лечения шока. Механизмы развития посттравматической болезни.

В переводе с английского слово «shock» означает «удар», «сотрясение», «потрясение». Термин «шок» в медицинской литературе появился в конце 18 века. Вначале он применялся в случае военных ранений, которые часто заканчивались смертельным исходом, но не приводили к быстрой смерти. В литературе существует множество определений понятия «шок». Патофизиологическую сущность шока наиболее отражают следующие определения.

1. Шок – это особое конфликтное состояние гомеостаза человеческого организма, отличающееся сочетанием патологических и защитно-



приспособительных реакций гиперергического типа, которые вызывают расстройство гемореологического и метаболического равновесия с естественной тенденцией к самоухудшению.

2. Шок – сложный типовой патологический процесс, возникающий при действии на организм экстремальных факторов внешней и внутренней среды, которые, наряду с первичным повреждением, вызывают чрезмерные и неадекватные реакции адаптивных систем, особенно симпатико-адреналовой, стойкие нарушения нейроэндокринной регуляции гомеостаза, особенно гемодинамики, микроциркуляции, кислородного режима организма и обмена веществ.

Анализ взглядов на определение понятия «шок» позволил выделить четыре существенных его признака. Эти критерии таковы:

1. Существование промежутка времени от момента действия причины до проявления общей ответной реакции организма.
2. Гиповолемия и расстройство микроциркуляции.
3. Нарушение клеточного метаболизма.
4. Потенциально смертельный характер поражений и их тенденция к самоподдержанию и необратимости.

Известно более ста причин, которые могут вызвать шок. Их называют шокогенными факторами. Общие характеристики шокогенного фактора:

1. Чрезмерная сила или продолжительность действия;
2. Генерализованный, филогенетически не запрограммированный ответ организма на его действие;
3. Выход пациента из шока возможен только при проведении экстренных и эффективных врачебных мероприятий. В противном случае шок переходит в терминальное состояние.

Существует необходимое условие для развития любого вида шока: анатомическая и функциональная целостность нервной и эндокринной систем. Они играют роль "диспетчеров", способных распространить во всем

организме реакцию, зависящую от силы шокогенного фактора. Именно поэтому черепно-мозговая травма и первичные коматозные состояния не сопровождаются шоком.

#### Динамические этапы развития экспериментального шока

1. Немедленное расстройство равновесия, которое вызвано надпороговым торможением, обеспечивающим временную защиту ЦНС (ответ филогенетически не запрограммирован!!!). Клинически немедленное расстройство равновесия проявляется гипотонией, гиповолемией, гипотермией, гипогликемией («ансамбль Г»).

#### 2. Обратимый шок, имеющий три стадии:

- ранний обратимый (с нормальным АД, с вазоконстрикцией в микроциркуляции, ферментативный метаболизм в клетке, усиление энергетического обмена). В нейроэндокринной системе - преобладание процессов возбуждения.
- поздний обратимый (пониженное АД, секвестрация крови, застой, ацидоз). В нейроэндокринной системе - активное внутреннее торможение.
- устойчивый обратимый (безразличное АД, сладж, ДВС в фазе гиперкоагуляции, метаболическое истощение, недостаточность разных органов). В нервной системе - пассивное торможение.

3. Необратимый шок (резко пониженное АД, фибринолиз, активация лизосомальных ферментов, влекущая дезорганизацию и гибель клеток, расширение зон некроза, поступление лизосомальных гидролаз в кровь).

Следует указать, что до сих пор, термин «необратимый шок» единодушно признан только в отношении экспериментального шока. Он фактически обозначает необратимость постепенно самоухудшающейся феноменологии шока. У постели больного ввиду того, что клинические и лабораторные данные достоверно не оценивают развитие шока и его тяжесть, рекомендуется пользоваться термином «устойчивый шок», даже в случае терминального клинического состояния.

#### Основные признаки необратимости шока на клеточном уровне:



1. Наличие антител против ДНК.
2. Исчезновение АТФ.
3. Разрыв лизосом.

Можно упомянуть еще много других клинических, гемодинамических или биохимических критериев, указывающих на разграничение обратимости и необратимости шока. Но все они не совпадают во времени. Поэтому термин "необратимый шок" - понятие скорее экспериментальное. Не следует думать о необратимости в смысле бесполезности лечения шока. Термин "необратимый шок" обозначает необратимость постепенно самоухудшающегося процесса в случае отсутствия какой-либо лечебной помощи!

В клинической практике для оценки тяжести шока используют показатель среднего артериального давления, критический уровень которого составляет 80 мм. рт. ст. В стадию раннего обратимого шока за счет включения первого механизма компенсации - централизации кровообращения в жизненно важных органах (мозг, сердце) кровотоков сохраняется неизменным. При дальнейшем развитии шока и снижении АД до 80 мм.рт.ст. нарушения в органах кровотока нет, поскольку восполнение ОЦК происходит за счет сокращения кровообращения и объема системы низкого давления. Только снижение центрального венозного давления и умеренная тахикардия свидетельствуют о происходящих изменениях кровообращения.

При снижении АД до 70 мм снижается кровоток в системе верхней брыжеечной артерии на 30-35%, в почках на 35%, а коронарных артериях возрастает примерно на 10%. В сосудах мозга и легких изменений кровотока практически не происходит.

При артериальном давлении 60 мм кровоток в почках снижается на 50%, в системе мезентериальных сосудов (т.е. в органах брюшной полости, в том числе в кишечнике) снижается на 35%, понижается он и в коронарных

сосудах на 10-12%, а в сосудах мозга остается не измененным. Начинается нарушение компенсации кровообращения.

При артериальном давлении 40-30 мм кровоток резко снижен во всех внутренних органах. Начинается снижение притока крови к печени по печеночной артерии и в мозговых сосудах.

При снижении АД до 20 мм. рт. ст. кровотока нет нигде.

После восстановления кровотока в процессе лечения наибольшие изменения возникают в органах, которые наиболее долгое время находились в состоянии гипоперфузии, т.е. в почках, легких, кишечнике, поджелудочной железе.

### Общие принципы лечения шока

**Этиотропная терапия** направлена на устранение или ослабление действия шокогенного фактора путем прекращения воздействия повреждающего агента (устранение болевого синдрома, первичная обработка раны с обезболиванием.)

**Патогенетическая терапия** - направлена на разрыв ключевых звеньев механизмов развития шока, а также на стимуляцию адаптивных реакций и процессов. Главное ее направление - реперфузия и реоксигенация. После реперфузии и реоксигенации тканей при лечении шока в органах и тканях развивается целый комплекс патологических процессов, которых ранее до появления большого количества больных, выведенных из терминальных состояний, не наблюдали. На этом основании в 1979 г впервые в мире академик Владимир Александрович Неговский с сотрудниками сформулировали понятие о **постреанимационной болезни**.

Повторное ухудшение состояния больных вследствие поражения почек, легких, печени наблюдается в пределах **первых пяти суток лечения и обусловлено интенсификацией процессов пероксидации**. Затем прогрессируют воспалительные, гнойные процессы (пневмонии, перитониты у оперированных больных, нагноения ран, пиелонефриты). Наблюдается генерализация инфекции - сепсис. Вторая волна поражения внутренних



органов вызвана воздействием токсинов микробов и их инвазией (главным образом, Грам(-) бактерий кишечника, барьерные функции которого при шокке нарушаются). Развивается полиорганная недостаточность, являющаяся основной проблемой клинической реаниматологии нашего времени.

### Тестовые задания для самоконтроля

Выберите один правильный ответ.

001. МЕТОД СРАВНИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНУЮ БИОЛОГИЮ ВНЕДРЕН НОБЕЛЕВСКИМ ЛАУРЕАТОМ

- 1) И.П. Павловым
- 2) И.И. Мечниковым
- 3) Р. Кохом

002. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА ОПРЕДЕЛЯЮТСЯ НА ЭТАПЕ

- 1) выбор частной методики
- 2) подготовка вопроса
- 3) планирование эксперимента
- 4) обработка полученных данных

003. ВТОРИЧНЫЙ ПИРОГЕН В НЕЙРОНАХ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ТЕРМОРЕГУЛИРУЮЩЕГО ЦЕНТРА ВЫЗЫВАЕТ

- 1) накопление липополисахаридов
- 2) ослабление образования простагландинов группы E
- 3) ослабление образования цАМФ
- 4) повышение возбудимости тепловых нейронов
- 5) повышение возбудимости холодных нейронов

004. ИЗМЕНЕНИЯ АБСОЛЮТНЫХ ВЕЛИЧИН ТЕПЛОПРОДУКЦИИ И ТЕПЛООТДАЧИ НА ПЕРВОЙ СТАДИИ РАЗВИТИЯ ЛИХОРАДОЧНОЙ РЕАКЦИИ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ

- 1) теплопродукция увеличивается, теплоотдача уменьшается
- 2) теплопродукция не изменяется, теплоотдача уменьшается
- 3) теплопродукция увеличивается, теплоотдача также увеличивается, но в меньшей степени
- 4) теплопродукция и теплоотдача изменяются эквивалентно
- 5) теплопродукция уменьшается, теплоотдача не изменяется

005. ВЕРНЫМ ЯВЛЯЕТСЯ УТВЕРЖДЕНИЕ

- 1) повышение температуры тела человека всегда свидетельствует о развитии лихорадочной реакции
- 2) лихорадка характеризуется не только повышением температуры тела, но и обязательными признаками интоксикации организма
- 3) лихорадка - это реакция теплокровных животных на действие пирогенных факторов

006. ВЕРНЫМ ЯВЛЯЕТСЯ УТВЕРЖДЕНИЕ

- 1) при лихорадке организм утрачивает способность поддерживать постоянную температуру тела при изменениях температуры окружающей среды



- 2) при экзогенной гипертермии в системе терморегуляции организма происходят принципиально такие же изменения как при лихорадке
- 3) при лихорадке сохраняется терморегуляция организма

Выберите несколько правильных ответов.

007. В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИМЕНЯЮТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ СПОСОБЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

- 1) методика исключения
- 2) методика раздражения
- 3) введение в организм различных веществ
- 4) методика изолированных органов и тканевых культур
- 5) метод сравнительной патологии
- 6) метод оперативного лечения

008. СУЩЕСТВЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ БОЛЕЗНИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) развитие лихорадки
- 2) включение в ответ на повреждение мер защиты организма
- 3) повышение артериального давления
- 4) диалектическое единство полома и мер защиты
- 5) снижение социальной и биологической адаптации личности

009. В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ ВЫДЕЛЯЮТ СЛЕДУЮЩИЕ ПЕРИОДЫ

- 1) латентный период
- 2) продромальный период
- 3) период клинических проявлений
- 4) выздоровление
- 5) исход болезни

010. ВОСПАЛЕНИЕ РАССМАТРИВАЕТСЯ КАК АДАПТИВНАЯ РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА, ПОТОМУ ЧТО

- 1) ограничивает место повреждения, препятствуя распространению флогогенного фактора и продуктов альтерации в организме
- 2) инактивирует флогогенный агент и продукты альтерации тканей
- 3) мобилизует специфические и неспецифические факторы защиты организма
- 4) способствует восстановлению или замещению повреждённых тканевых структур
- 5) формирует иммунитет
- 6) замедляет темпы старения организма

011. ОБЩИМИ ПРИЗНАКАМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) лейкоцитоз

- 2) краснота
- 3) лихорадка
- 4) увеличение СОЭ
- 5) увеличение содержания гамма-глобулинов в сыворотке крови
- 6) увеличение содержания в крови С-реактивного белка

012. ФАКТОРАМИ, КОТОРЫЕ СПОСОБСТВУЮТ РАЗВИТИЮ ОТЕКА В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ, ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) повышение онкотического давления межклеточной жидкости
- 2) артериальная гиперемия
- 3) повышение проницаемости сосудистой стенки
- 4) венозная гиперемия
- 5) повышение давления в венозном отделе капилляров и венул
- 6) повышение осмотического давления межклеточной жидкости

013. МЕДИАТОРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) серотонин
- 2) гистамин
- 3) кинины
- 4) факторы свертывания крови
- 5) лизосомальные ферменты
- 6) лизосомальные катионные белки
- 7) простагландины
- 8) комплемент

014. МЕДИАТОРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) комплемент
- 2) серотонин
- 3) гистамин
- 4) лизосомальные ферменты
- 5) кинины
- 6) простагландины
- 7) факторы свертывания крови

015. МЕДИАТОРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ, КОТОРЫЕ ОБРАЗУЮТСЯ ИЗ ФОСФОЛИПИДОВ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН, ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) простагландины
- 2) лейкотриены
- 3) кинины
- 4) фактор активации тромбоцитов
- 5) гепарин

016. ФАКТОРАМИ, СПОСОБСТВУЮЩИМИ ОБРАЗОВАНИЮ ЭКССУДАТА ПРИ ВОСПАЛЕНИИ, ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) гепарин
- 2) понижение онкотического давления крови
- 3) кинины
- 4) увеличение проницаемости микроциркуляторных сосудов



- 5) увеличение онкотического давления интерстициальной жидкости

017. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ, КОТОРЫЕ ОТНОСЯТСЯ К КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЕ, ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) циклические нуклеотиды
- 2) прекалликреин
- 3) комплемент
- 4) брадикинин
- 5) простагландины

018. МЕДИАТОРАМИ ОТВЕТА ОСТРОЙ ФАЗЫ, ОБЛАДАЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ ЭНДОГЕННЫХ ПИРОГЕНОВ, ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) ИЛ-1
- 2) С-реактивный протеин
- 3) ИЛ-6
- 4) ФНО $\alpha$
- 5) церулоплазмин

019. ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ, ПРИ КОТОРЫХ РАЗВИВАЕТСЯ НЕИНФЕКЦИОННАЯ ЛИХОРАДКА, ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) некроз тканей
- 2) дифтерия
- 3) злокачественная опухоль
- 4) грипп
- 5) внутрисосудистый гемолиз эритроцитов

020. КЛЕТКАМИ, КОТОРЫЕ ПРОДУЦИРУЮТ ВТОРИЧНЫЕ ПИРОГЕНЫ, ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) моноциты
- 2) тканевые макрофаги
- 3) эритроциты
- 4) лимфоциты
- 5) гранулоциты
- 6) ретикулоциты

021. ПРИ ПОВЫШЕНИИ ТЕМПЕРАТУРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ К КОМПЕНСАТОРНЫМ РЕАКЦИЯМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) расширение периферических сосудов
- 2) усиление потоотделения
- 3) мышечная дрожь
- 4) учащение дыхания
- 5) снижение потоотделения

022. ПРИЗНАКАМИ ПРЕДБОЛЕЗНИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) компенсаторный характер повреждения
- 2) включение резервов поврежденных органов и систем
- 3) напряжение регуляторных процессов
- 4) лихорадка
- 5) снижение адаптации к нагрузкам

023. ПО ПРИРОДЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МОГУТ БЫТЬ

- 1) эндогенными
- 2) механическими
- 3) физическими
- 4) экзогенными
- 5) химическими
- 6) биологическими
- 7) социальными

024. ИСТОРИЧЕСКИЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРИЧИННОСТЬ В ПАТОЛОГИИ ОТРАЖЕНЫ В КОНЦЕПЦИЯХ

- 1) общего адаптационного синдрома
- 2) монокаузализма
- 3) кондиционализма
- 4) диалектического материализма
- 5) фрейдизма

025. К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМ ФАКТОРАМ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИМ РАЗВИТИЕ БОЛЕЗНИ, ОТНОСЯТ

- 1) пусковой механизм
- 2) основное звено
- 3) условия
- 4) порочные круги

026. К НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ МЕХАНИЗМАМ БОЛЕЗНИ ОТНОСЯТ

- 1) гипергликемию
- 2) патологический стресс
- 3) патологическую доминанту
- 4) лейкоцитоз
- 5) патологический парабноз
- 6) нарушение кортико-висцеральных связей
- 7) нейродистрофический процесс

027. ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА ЧАЩЕ НАПРАВЛЕНО НА СЛЕДУЮЩИЕ МИШЕНИ КЛЕТКИ

- 1) клеточные мембраны
- 2) митохондрии и энергообразование
- 3) липиды и углеводы
- 4) структурные и ферментные белки
- 5) ядро

028. ВИДЫ АЗОТИСТОГО БАЛАНСА

- 1) нулевой
- 2) интегральный
- 3) положительный
- 4) отрицательный

029. АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПОРАЖАЮТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ СОСУДЫ

- 1) брюшного отдела аорты



- 2) коронарные артерии и сонные артерии
- 3) капилляры и посткапилляры
- 4) артерии мозга и почечные артерии
- 5) артерии брыжейки и нижних конечностей.

#### 030. АТЕРОМА ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- 1) наличием значительного количества клеточных элементов
- 2) массивным скоплением внеклеточных липопротеидов
- 3) формированием фиброзной крышки над липидным ядром

#### 031. ВТОРИЧНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ОБУСЛОВЛЕН

- 1) абсолютной инсулиновой недостаточностью
- 2) заболеваниями поджелудочной железы
- 3) эндокринной патологией
- 4) относительной инсулиновой недостаточностью

#### 032. ПОЗДНИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) ангиопатии
- 2) невропатии
- 3) кетоацидоз
- 4) ретинопатии
- 5) нефропатии
- 6) кома
- 7) иммунопатологические состояния

#### 033. ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ АЛЛЕРГИИ

- 1) повышение проницаемости естественных барьеров
- 2) снижение проницаемости естественных барьеров
- 3) увеличение продукции минорных иммуноглобулинов класса Е
- 4) избыточное образование медиаторов аллергии
- 5) высокая чувствительность тканей к действию медиаторов аллергии

#### 034. В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ НАБЛЮДАЮТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ СТАДИИ

- 1) продромальная
- 2) иммунологическая
- 3) патохимическая
- 4) патофизиологическая

#### 035. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ РЕАГИНОВОГО ТИПА РЕАЛИЗУЮТСЯ С УЧАСТИЕМ

1. IgE
2. IgM
3. IgG<sub>4</sub>

#### 036. ОСНОВНЫМИ МЕДИАТОРАМИ АЛЛЕРГИИ II ТИПА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) компоненты комплемента
- 2) гистамин
- 3) супероксидный анион радикал
- 4) лизосомальные ферменты

#### 037. ОСОБЕННОСТЯМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ III ТИПА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) аллерген представлен растворимым белком
- 2) в растворимом комплексе аллерген-антитело преобладает аллерген
- 3) антитела фиксируются на тучных клетках

#### 038. КЛИНИЧЕСКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ IV ТИПА ПРОЯВЛЯЮТСЯ В ВИДЕ

- 1) аутоаллергических болезней (некоторые разновидности гломерулонефрита)
- 2) инфекционно-аллергических реакций (туберкулиновая, бруцеллиновая и др.)
- 3) анафилактического шока
- 4) контактно-аллергических реакций (контактный дерматит, конъюнктивит)

#### 039. КРИТЕРИЯМИ РАЗВИТИЯ ШОКА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) существование промежутка времени от момента действия причины до проявления общей ответной реакции организма
- 2) гиповолемия и расстройство микроциркуляции
- 3) нарушение клеточного метаболизма
- 4) потеря сознания
- 5) потенциально смертельный характер поражений и их тенденция к самоподдержанию и необратимости

#### 040. СВОЙСТВАМИ ШОКОГЕННОГО ФАКТОРА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) чрезмерная сила или продолжительность действия
- 2) вызывает ответ организма генерализованный и филогенетически не запрограммированный
- 3) повреждает ЦНС



### Рекомендуемая литература

1. Лекции по клинической патологии: учебное пособие. Д.Н. Маянский – М., 2007. – 464 с.
2. Патофизиология. Учебник для студентов учреждений ВПО: в 2 т. Адо А.Д., Новицкий В.В. М. ГЭОТАР- Медиа - 2010. – 315 с.
3. Патофизиология. Учебник / Под редакцией А.И. Воложина, Г.В. Порядина, издание 2-е, Т-1, Этиология и патогенез, повреждение клетки, воспаление, лихорадка, патология иммунной системы. - Москва, «Академия» 2008.-272 с.
4. Патофизиология. Учебник. / Под редакцией П.Ф. Литвицкого, издание 4-е, Москва, «Гэотар-Медиа» 2009.- 469 с.

### Ответы на тестовые задания

001. – 2.
002. – 2.
003. – 5.
004. – 1.
005. – 3.
006. – 3.
007. -1, 2,3,4,5.
008. – 2,4,5.
009. – 1,2,3,5.
010. – 1,2,3,4.
011. – 1,3,4,5,6.
012. – 1,3,5,6.
013. – 1,2,5,6,7.
014. – 1,5,7.
015. -1,2,4.
016. – 2,4,5.
017. – 2,4.
018. – 1,3,4.
019. – 1,3,5.
020. – 1,2,4,5.
021. – 1,2,4.
022. – 1,2,3,5.
023. – 2,3,5,6,7.
024. – 2,3,5.
025. – 1,2,4.
026. – 2,3,5,6,7.
027. – 1,2,4,5.
028. – 1,3,4.
029. – 1,2,4,5.
030. – 1,2.
031. – 2,3.
032. - 1,2,4,5,7.
033. – 1,3,4,5.
034. – 2,3,4.
035. – 1,3.
036. – 1,3,4.
037. – 1,2.
038. -1,2,4.
039. – 1,2,3,5.
040. - 1,2.



1 - 100  
2 - 200  
3 - 300  
4 - 400  
5 - 500  
6 - 600  
7 - 700  
8 - 800  
9 - 900  
10 - 1000  
11 - 1100  
12 - 1200  
13 - 1300  
14 - 1400  
15 - 1500  
16 - 1600  
17 - 1700  
18 - 1800  
19 - 1900  
20 - 2000  
21 - 2100  
22 - 2200  
23 - 2300  
24 - 2400  
25 - 2500  
26 - 2600  
27 - 2700  
28 - 2800  
29 - 2900  
30 - 3000  
31 - 3100  
32 - 3200  
33 - 3300  
34 - 3400  
35 - 3500  
36 - 3600  
37 - 3700  
38 - 3800  
39 - 3900  
40 - 4000  
41 - 4100  
42 - 4200  
43 - 4300  
44 - 4400  
45 - 4500  
46 - 4600  
47 - 4700  
48 - 4800  
49 - 4900  
50 - 5000  
51 - 5100  
52 - 5200  
53 - 5300  
54 - 5400  
55 - 5500  
56 - 5600  
57 - 5700  
58 - 5800  
59 - 5900  
60 - 6000  
61 - 6100  
62 - 6200  
63 - 6300  
64 - 6400  
65 - 6500  
66 - 6600  
67 - 6700  
68 - 6800  
69 - 6900  
70 - 7000  
71 - 7100  
72 - 7200  
73 - 7300  
74 - 7400  
75 - 7500  
76 - 7600  
77 - 7700  
78 - 7800  
79 - 7900  
80 - 8000  
81 - 8100  
82 - 8200  
83 - 8300  
84 - 8400  
85 - 8500  
86 - 8600  
87 - 8700  
88 - 8800  
89 - 8900  
90 - 9000  
91 - 9100  
92 - 9200  
93 - 9300  
94 - 9400  
95 - 9500  
96 - 9600  
97 - 9700  
98 - 9800  
99 - 9900  
100 - 10000

Учебное издание

### ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Издано в авторской редакции.

Директор Издательства ВолгГМУ Л. К. Кожевников

Санитарно-эпидемиологическое заключение  
№ 34.12.01.543. П 000006.01.07 от 11.01.2007 г.

Подписано в печать 21.11.2012. Формат 60x84/16.  
Усл. печ. л. 4,42. Бумага офсетная.  
Гарнитура «Times». Печать офсетная.  
Тираж 300 экз. Заказ **254.**

Волгоградский государственный медицинский университет  
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

Отпечатано с готового оригинала-макета в Издательстве ВолгГМУ  
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.