

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра патофизиологии, клинической патофизиологии

**УЧЕБНО - МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ,  
КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ( типовые патологические  
процессы)**

для студентов медицинских ВУЗов, обучающихся  
по специальности «Педиатрия»

**ВОЛГОГРАД - 2018**

УДК: 616-092

ББК

Составлено сотрудниками кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ: зав. кафедрой, профессором Л.Н. Роговой, доцентами И.А. Фастовой, Т.В. Замечник, В.Н. Поветкиной, профессором Е.И. Губановой, ассистентами Н.В. Шестерниной, Г.В. Панковой, Т.И. Шепелевой.

Рецензенты:

Зав. кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» д.м.н, профессор Е.В. Щетинин  
Зав. кафедрой общей и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Кубанский медицинский государственный университет» д.м.н, профессор Каде А.Х.

Печатается по решению ЦМС ВолгГМУ

(протокол № от 2018)

**Учебно-методическое пособие по патофизиологии, клинической патофизиологии (типичные патологические процессы)** для студентов медицинских ВУЗов, обучающихся по специальности «Педиатрия» / сост. Л.Н.Рогова, И.А.Фастова И.А., Т.В.Замечник и др.; под общ. ред. Л.Н.Рогова.

**Учебно-методическое пособие по патофизиологии, клинической патофизиологии (типичные патологические процессы)** для студентов медицинских ВУЗов, обучающихся по специальности «Педиатрия» составлено в соответствии с учебным планом, государственным стандартом, рабочей программой и требованиям к минимуму содержания и базового уровня подготовки. Предлагаемое издание является учебно-методическим пособием для подготовки и проведения практических занятий по патофизиологии, клинической патофизиологии.

Данное пособие включает 10 методических разработок для подготовки и проведения практических занятий по предмету патофизиология, клиническая патофизиология (**типичные патологические процессы**) для студентов 3 курса медицинских ВУЗов, обучающихся по специальности 31.05.02 «Педиатрия». В пособии изложены методические приемы проведения экспериментов на практических занятиях, современная библиография по типовым патологическим процессам для студентов педиатрического факультета.

## Содержание

Предисловие	4
Занятие 1. «Причины и механизмы развития артериальной, венозной гиперемии, ишемии и стаза. Сладж – феномен»	7
Занятие 2. «Причины и механизмы развития тромбозов и эмболий»	15
Занятие 3. «Патология водно-солевого обмена»	30
Занятие 4. «Патология углеводного обмена»	41
Занятие 5. «Патология жирового обмена»	52
Занятие 6: «Контрольная работа»	60
Занятие 7. «Аллергия»	61
Занятие 8. «Воспаление»	69
Занятие 9. «Патология опухолевого роста»	82
Занятие 10. «Лихорадка»	96
Занятие 11. «Экстремальные состояния – шок, кома, коллапс»	102
Занятие 12. «Контрольная работа»	112
Рекомендуемая литература	114

## **ПРЕДИСЛОВИЕ**

В учебно-методическом пособии для студентов по проведению практических занятий по патофизиологии, клинической патофизиологии включены методические разработки к подготовке студентов к проведению практических занятий для специальности: 31.05.02 Педиатрия педиатрического факультета, выполненные преподавателями кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии Волгоградского медицинского государственного университета. Пособие составлено в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом (ФГОС) высшего профессионального образования по направлению подготовки специальности: 31.05.02 Педиатрия, с учётом рекомендаций примерной основной образовательной программы высшего профессионального образования по направлению подготовки специальности: 31.05.02 Педиатрия и примерной (типовой) учебной программы дисциплины (2015 г.).

Методическим указаниям к каждой теме практических занятий предпослан краткий теоретический материал, излагающий основные положения состояния вопроса на современном уровне знаний. Базовые знания об общепатологических процессах, их причинах, функциональных, биохимических и структурных механизмах развития, основных проявлениях и исходах, помогут студенту в проведении патофизиологического анализа профессиональных задач и модельных ситуаций, формировании клинического мышления и рационального действия врача.

Методические разработки к практическим занятиям по патофизиологии, клинической патофизиологии составлены с использованием традиционных для кафедры патологической физиологии ВолГМУ моделей и методических приемов, которые необходимы для получения системных знаний об основных закономерностях патогенеза развития заболеваний, механизмах компенсации при патологии, обеспечивающих поддержание жизни. В заключение практикума приведена современная литература.

В процессе освоения материала и проведения практических занятий студент должен обладать следующими **общекультурными компетенциями (ОК)**:

способность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (**ОК-1**),

готовность к саморазвитию, самореализации, самообразованию, использованию творческого потенциала (**ОК-5**).

Выпускник должен обладать следующими **общепрофессиональными компетенциями (ОПК)**:

готовность решать стандартные задачи профессиональной деятельности с использованием информационных, библиографических ресурсов, медико-биологической терминологии, информационно-коммуникационных технологий и учетом основных требований информационной безопасности (**ОПК-1**);

способностью к оценке морфофункциональных, физиологических состояний и патологических процессов в организме человека для решения профессиональных задач (**ОПК-9**);

Выпускник должен обладать следующими **профессиональными компетенциями (ПК)**:

**медицинская деятельность:**

готовность к сбору и анализу жалоб пациента, данных его анамнеза, результатов осмотра, лабораторных, инструментальных, патологоанатомических и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания (**ПК-5**);

способностью к определению у пациентов основных патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем - X пересмотр, принятой 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения, г. Женева, 1989 г. (**ПК-6**);

### **научно-исследовательская деятельность:**

готовность к анализу и публичному представлению медицинской информации на основе доказательной медицины (ПК-20);

способность к участию в проведении научных исследований (ПК-21)

В результате изучения дисциплины студент должен:

#### **• Знать:**

-понятия этиологии, патогенеза, морфогенеза, патоморфоза болезни, принципы классификации болезней;

-основные понятия общей нозологии;

-функциональные системы организма человека, их регуляцию и саморегуляцию при воздействии внешней среды в норме и при патологических процессах;

-основные закономерности развития и жизнедеятельности организма детей и подростков на основе структурной организации клеток, тканей и органов;

-анатомо-физиологические, возрастно-половые и индивидуальные особенности строения и развития здорового и больного организма ребенка и подростка;

-структурные и функциональные основы болезней и патологических процессов, причины, основные механизмы развития и исходов типовых патологических процессов, нарушений функции органов и систем;

-общие закономерности происхождения и развития жизни, антропогенез и онтогенез человека; законы генетики её значение для медицины, закономерности наследственности и изменчивости в индивидуальном развитии как основы понимания патогенеза и этиологии наследственных и мультифакторных заболеваний у детей и подростков;

- характеристики воздействия физических факторов на организм;

- химико-биологическую сущность процессов, происходящих в живом организме ребенка и подростка на молекулярном и клеточном уровнях;

-механизмы действия буферных систем организма, их взаимосвязь и роль в поддержании кислотно-основного состояния организма;

-роль биогенных элементов и их соединений в живых организмах, применение их соединений в медицинской практике;

- основные метаболические пути превращения углеводов, липидов, аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований, роль клеточных мембран и их транспортных систем в обмене веществ в организме человека;

- правила техники безопасности и работы в биологических лабораториях, с реактивами, приборами, животными.

#### **• Уметь:**

- пользоваться учебной, научной, научно-популярной литературой, сетью Интернет для профессиональной деятельности, производить расчеты по результатам эксперимента, проводить элементарную статистическую обработку экспериментальных данных;

-интерпретировать результаты наиболее распространенных методов функциональной диагностики применяемых для выявления патологии крови, сердца и сосудов, легких, почек, печени и других органов и систем;

-определять и оценивать результаты электрокардиографии; спирографии; термометрии гематологических показателей; отличать в сыворотке крови нормальные значения уровней метаболитов (глюкозы, мочевины, билирубина, мочевой кислоты, молочной и пировиноградной кислот и др.) от патологических изменений и объяснять причины различий;

-трактовать данные энзимологических исследований сыворотки крови; обосновать характер патологического процесса и его клинические проявления, принципы патогенетической терапии наиболее распространенных заболеваний;

-самостоятельно формулировать выводы на основе поставленной цели исследования, полученных результатов и оценки погрешностей;

- прослеживать возможности использования результатов исследования и применения изучаемого вопроса в профилактике заболеваний и патологии;
- анализировать вопросы общей патологии и оценивать современные теоретические концепции и направления в медицине;
- пользоваться физическим, химическим и биологическим оборудованием;
- работать с увеличительной техникой (микроскопами, оптическими и простыми лупами).

• **Владеть:**

- базовыми технологиями преобразования информации: текстовые, табличные редакторы, поиск в сети Интернет;
- понятием ограничения в достоверности и специфику наиболее часто встречающихся лабораторных тестов;
- навыками постановки предварительного диагноза на основании результатов биохимических исследований биологических жидкостей человека;
- простейшими медицинскими инструментами (зажим, пинцет, скальпель, расширитель, зонд и т.п.),
- методами изучения наследственности у человека (цитогенетический метод, генеалогический метод, близнецовый метод).

## **Занятие 1 по теме: «Причины и механизмы развития артериальной, венозной гиперемии, ишемии и стаза. Сладж – феномен».**

**Цель: Изучить механизмы формирования, развития нарушений периферического кровообращения и сладжа.**

Часть 1-(2 часа)

### Вопросы для обсуждения

1. Понятие о периферическом кровообращении, его значение для поддержания гомеостаза.
2. Нарушения микроциркуляции. Современные представления о роли биологических веществ в развитии нарушений микроциркуляции.
3. Гиперемия, виды гиперемий. Особенности микроциркуляции. Причины и механизмы развития артериальной гиперемии, ее признаки.
4. Причины и механизм развития венозной гиперемии, ее признаки.
5. Понятие об ишемии. Причины и механизмы развития ишемии. Исходы ишемии.
6. Стаз и его виды. Механизмы развития.
7. Виды сладжа. Патогенез основных видов стаза.
8. Значение типических нарушений микроциркуляции для жизнедеятельности организма.

**Тестовые задания** (см. Тестовые задания по дисциплине «патофизиология, клиническая патофизиология» для студентов 3-его курса по направлению подготовки «Педиатрия» (Итоговый контроль и контроль по темам самостоятельной работы)//Сост.: Л.Н.Рогова, Е.И.Губанова, И.А.Фастова и др.; под общ.ред. Л.Н.Роговой. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017.-104с.).

Часть 2 –(1,5 часа)

**Цель к части 2: Уметь дифференцировать форму патологии периферического кровообращения по внешним проявлениям и особенностям кровотока в сосудах и определять ее механизмы развития и последствия**

**Опыт 1. Воспроизведение нейропаралитической артериальной гиперемии и изучение изменений кровообращения при ней.**

*Методика:* Лягушку, наркотизированную введением в лимфатический мешок 0,4—0,5 мл 1% раствора гексенала, зафиксировать на препаровальной доске брюшком вниз. На одной из конечностей в средней трети бедра обнажить седалищный нерв, который осторожно взять на лигатуру. Плавательную перепонку той же конечности растянуть над боковым окном доски и смочить теплым физиологическим раствором. Под малым увеличением микроскопа наблюдать исходное состояние кровообращения, а затем, продолжая наблюдение, быстро пересечь седалищный нерв.

Результаты запротоколировать и зарисовать. На основании полученных данных сделать вывод о причинах развития нейропаралитической артериальной гиперемии и характере нарушений кровообращения при ней.

**Опыт 2. Воспроизведение нейротонической артериальной гиперемии и изучение изменений кровообращения при ее развитии.**

*Методика:* Лягушку обездвигить гексеналом, зафиксировать на препаровальной доске брюшком вниз таким образом, чтобы нижняя челюсть оказалась около центрального отверстия, а одна из задних конечностей — около бокового отверстия. Нижнюю челюсть зафиксировать булавками, извлечь язык, растянуть, фиксируя булавками наклонно. Изучить препарат языка под малым увеличением микроскопа, отмечая диаметр артериальных сосудов, количество функционирующих капилляров и общую картину кровообращения. Механически раздражая ветвь язычкового нерва, вновь оценить состояние микроциркуляции.

На основании полученных данных сделать вывод о причинах развития нейротонической артериальной гиперемии и характере нарушений кровообращения при ней.

**Опыт 3. Воспроизведение миопаралитической артериальной гиперемии и изучение изменений кровообращения при ее развитии.**

*Методика:* Опыт проводить на прежнем препарате после нормализации кровообращения. На язык нанести две капли раствора адреналина 1:10000 и отметить изменения кровообращения. Смыть адреналин физиологическим раствором, а после восстановления кровообращения осторожно смазать скипидаром слизистую оболочку. На фоне стойкой гиперемии повторно изучить реакцию сосудов на адреналин.

Результаты запротоколировать и зарисовать. На основании полученных данных сделать вывод о причинах развития миопаралитической артериальной гиперемии и характере нарушений кровообращения при ней.

**Опыт 4. Воспроизведение венозной гиперемии и изучение ее внешних признаков.**

*Методика:* В ушную раковину кролика вставить пробирку с бороздками на боковой поверхности и зафиксировать бинтом так, чтобы вены были сдавлены, а центральная артерия осталась свободной. Наблюдать за изменениями окраски уха, состоянием сосудистой сети и температурой уха.

Результаты запротоколировать и зарисовать. На основании полученных данных сделать вывод о развитии венозной гиперемии и ее внешних признаков.

**Опыт 5. Воспроизведение компрессионной ишемии и изучение ее внешних признаков.**

*Методика:* У того же кролика после наблюдения за состоянием кровообращения в ушной раковине и ее внешним видом у основания уха зафиксировать пробку с двумя бороздками так, чтобы вырезки на ней совпадали с краевыми венами, а артерия была сдавлена. Наблюдать за изменением окраски уха, нарушением кровообращения и температуры.

Результаты запротоколировать и зарисовать. На основании полученных данных сделать вывод о развитии ишемии и ее внешних признаков.

**1. Понятие о периферическом кровообращении, его значение для поддержания гомеостаза.**

Как известно, к периферическим кровеносным сосудам относятся мелкие артерии, вены и микроциркуляторное русло, представленное артериолами и венулами, а также капиллярами.

На мелкие артерии и артериолы, прекапиллярные сфинктеры приходится наибольшая часть сопротивления току крови, и поэтому этот отдел сосудистого русла получил название резистивного.

В капиллярах и посткапиллярных венулах осуществляется обмен газов, жидкости, питательных веществ и продуктов метаболизма. Таким образом, капилляры и посткапиллярные венулы представляют обменный отдел микрососудистого русла. Венулы и мелкие вены составляют емкостный отдел, ибо в них сосредоточена основная масса циркулирующей крови. Специальными исследованиями показано, что в венозном - русле сосредоточено 60-70 %, в сосудах с высоким давлением - 10-12 %, а в капиллярах - только 4-5 % объема циркулирующей крови.

Важным звеном микрососудистого русла являются анастомозы, или шунтовые сосуды, которые обеспечивают прямую связь между артериальным и венозным руслом, благодаря чему кровь, минуя капилляры, из артериол попадает в венулы. Это явление получило название централизации кровообращения и наблюдается наиболее часто в условиях патологии (например, при шоках различной этиологии).



## **2. Нарушения микроциркуляции. Современные представления о роли биологических веществ в развитии нарушений микроциркуляции.**

Расстройствами местного (регионарного, периферического) кровообращения называются состояния, характеризующиеся нарушением кровенаполнения отдельных органов и тканей или их частей.

К расстройствам местного кровообращения относятся следующие состояния: артериальная, венозная гиперемии, ишемия, стаз, тромбоз, эмболия.

Регуляция тонуса периферических сосудов (артерий, артериол, прекапиллярных сфинктеров) осуществляется рефлекторно. Они также весьма чувствительны и к химическим влияниям. Причем реактивность микрососудов к некоторым вазоактивным веществам выше, чем у крупных сосудов. По данным г.п. Конради, денервация не ведет к полной утрате регуляции сосудистого тонуса и осуществляется местными гуморальными факторами, благодаря которым достигается изменение кровообращения в соответствии с уровнем тканевого метаболизма.

Рефлекторное сужение сосудов происходит в результате возбуждения симпатического отдела нервной системы вследствие освобождения адреналина и адреналиноподобных веществ. По данным А.М. Чернуха с соавт., при действии вазоконстрикторов на микроциркуляторное русло первыми закрываются прекапиллярные сфинктеры, затем уменьшается просвет центральных каналов (капилляров) и последними суживаются мышечные венулы. Вазодилататоры, например, гистамин, вызывают реакцию микрососудов в обратном порядке.

Расширение сосудов обусловлено парасимпатическим отделом нервной системы и холинэргическими нервными волокнами, медиатором которых является ацетилхолин. Расширение сосудов происходит также при раздражении адренорецепторов.

Известно много химических веществ, вызывающих вазомоторные реакции. Так, избыток в крови калия, магния, водородных ионов соляной, азотной и других кислот, гистамина, ацетилхолина, брадикинина, аденина вызывает дилатацию сосудов. Наоборот, увеличение ангиотензина, вазопрессина, адреналина, норадреналина, серотонина, формирует вазоконстрикторный эффект.

Прямая нервная регуляция гладкой мускулатуры сосудов обеспечивает более быструю и совершенную регуляцию по сравнению с гуморальными влияниями. Для емкостных сосудов характерно превалирование нервных влияний над гуморальными. Кроме того, вазоконстрикторный эффект емкостных сосудов наступает при меньшей стимуляции адренэргических волокон по сравнению с резистивными сосудами.

## **3. Гиперемия, виды гиперемий. Особенности микроциркуляции. Причины и механизмы развития артериальной гиперемии, ее признаки.**

Гиперемия-это местное полнокровие участка органа или ткани.

Артериальной гиперемией называется состояние повышенного кровенаполнения органа или ткани, возникающее в результате усиленного притока крови к нему по артериям.

Причинами артериальной гиперемии являются:

1. Механические (трение).
2. Физические (тепло, местное понижение атмосферного давления, при постановке банок.

3. Химические (действие кислот, щелочей).

4. Биологические (микробы, их токсины, чужеродные белки и т.п.).

5. Психоэмоциональные (чувство стыда, радости, гнева).

Основные клинические признаки артериальной гиперемии:

1. Расширение артериальных сосудов.
2. Увеличение количества видимых артериальных сосудов (за счет включения в кровообращение не функционировавших ранее артерий, артериол, капилляров).
3. Покраснение гиперемированного участка. Покраснение имеет 3 механизма:

- расширение кровеносных сосудов;
- увеличение их общего количества в данной области;
- переход в вены большого количества артериальной крови, не успевшей отдать весь кислород тканям.

4. Увеличение объемной и линейной скоростей кровотока (связано с увеличением диаметра сосудов).

5. Уменьшение артериально-венозной разницы по кислороду (ткани получают кислорода больше, чем в норме, но разница в содержании кислорода в артериальной и венозной крови меньше, чем в норме за счет ускорения кровотока).

6. Появление пульсации на артериях, на которых в норме пульсация отсутствует. Пульсация артериальных сосудов возникает вследствие толчкообразного выброса крови сердцем.

7. Повышение артериального давления в зоне гиперемии. Это происходит в связи с увеличением массы крови в данном участке сосудистого русла.

8. Увеличение лимфообразования и ускорение лимфообращения в гиперемированном участке (за счет усиления фильтрации жидкой части крови из артериальных капилляров). Вследствие этого возрастает образование тканевой жидкости - лимфы, а также ускоряется ее движение по лимфатическим сосудам.

9. Увеличение гиперемированного участка в объеме. Это происходит в связи с тем, что в данный участок поступает большое количество крови - интенсивнее образуется лимфа. Однако такое увеличение объема участка не бывает значительным.

10. Повышение температуры гиперемированного участка. Этот признак обусловлен усиленным притоком более теплой крови от внутренних органов.

Артериальная гиперемия может быть физиологической и патологической. При физиологической артериальной гиперемии покраснение исчезает быстро при удалении этиологического фактора (например, краска стыда), при патологической артериальной гиперемии покраснение участка кожи длится долго после прекращения действия этиологического фактора.

Различают следующие виды артериальной гиперемии:

1. Нейропаралитическая.
2. Нейротоническая.
3. Миопаралитическая.
4. Вакатная.
5. Постишемическая.
6. Воспалительная.

Патогенез всех видов патологических артериальных гиперемий одинаков и различается лишь пусковым моментом.

Нейропаралитическая артериальная гиперемия. Этиология: возникает при снижении тонуса сосудосуживающих центров и нервов. Известно, что симпатические сосудосуживающие нервы тонически активны (импульсация в состоянии покоя 1-2 им./сек., что определяет вазомоторный компонент сосудистого тонуса).

У человека и животных тоническая импульсация присуща симпатическим нервам, идущим к сосудам кожи верхних конечностей, ушей, скелетной мускулатуре, пищевого канала. Перерезка этих нервов вызывает резкое увеличение кровотока в каждом из этих органов. На этом эффекте основано применение периартериальной и ганглионарной симпатэктомии в лечении эндартериита, который сопровождается длительными сосудистыми спазмами.

У человека в почках, мозгу, легких, миокарде и некоторых областях кожи сосудосуживающие нервы в обычных условиях не несут тонической импульсации и, таким образом, перерезка симпатических нервов этих органов не сопровождается артериальной гиперемией.

Патогенез: одной из форм нейропаралитической артериальной гиперемии является гиперемия после предшествующей ишемии, т.е. после состояния местного малокровия. В условиях ишемии нарушается оксигенация тканей и сосуды вследствие паралича нервно-мышечного аппарата сосудистой стенки, теряют тонус. Если ишемия прекращается, к данному участку начинает притекать кровь, но вследствие сниженного тонуса вазоконстрикторов, артерии резко расширяются.

Артериальную гиперемию нейропаралитического типа можно получить и химическим путем, блокировав передачу центральных нервных импульсов к области симпатических ганглиев (с помощью ганглиоблокаторов) или на уровне симпатических нервных окончаний (с помощью симпатолитических или адренолитических средств).

Нейропаралитический механизм артериальной гиперемии частично лежит в основе воспалительной гиперемии, ультрафиолетовой эритемы и др.

Классическим примером экспериментального воспроизведения нейропаралитической гиперемии является опыт Клода Бернара, получившего расширение сосудов уха кролика после экстирпации шейных симпатических узлов.

Также морозный румянец на щеках – проявление физиологической нейропаралитической артериальной гиперемии. Её механизм таков: при понижении температуры кожи её сосуды вначале претерпевают нейрогенный спазм. Однако когда кожная температура падает ниже 15°C, вследствие холодого паралича нервно-мышечной возбудимости и проводимости, кожные сосуды начинают расширяться.

Миопаралитическая артериальная гиперемия связана с нарушением тонуса гладкой мускулатуры сосудов (например, после ишемии, действия скипидара). Кровь находится в расширенном после действия этиологического фактора сосуде, который не может сократиться из-за паралича мышечного компонента сосудистой стенки. Ярким примером физиологической формы миопаралитической артериальной гиперемии является гиперемия щеки на месте пощечины. Так как при травме освобождаются вазодилататорные медиаторы воспаления, которые и расширяют сосуды, воздействуя на миогенный компонент сосудистого тонуса.

Нейротоническая артериальная гиперемия. Этиология и патогенез: нейротоническая артериальная гиперемия может возникать как вследствие раздражения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, так и перераздражения симпатического отдела. Также возникает рефлекторно в связи с раздражением экстрор- и интерорецепторов, сосудорасширяющих нервов и центров под влиянием психических, механических, температурных факторов, химических и биологических агентов. Так бывает, например, при нейровирусной инфекции, вызываемой *herpes zoster*, когда по ходу межреберных нервов появляются участки артериальной гиперемии. Сосудорасширяющие парасимпатические волокна (холинергические) могут раздражаться метаболитами, обладающими сосудорасширяющим эффектом (брадикинин). Поскольку парасимпатические нервные волокна иннервируют лишь сосуды мозга, языка, слюнных желез, наружных половых органов, мочевого пузыря и прямой кишки, то нейротоническая артериальная гиперемия возможна в этих органах. Однако коронарные сосуды сердца, мозговые артерии, слизистая щек, тонкого кишечника иннервируется симпатическими нервами (симпатические вазодилататоры), возбуждение которых также вызывает гиперемию. Возможно развитие гиперемии при раздражении чувствительных нейронов, например, тройничного. Возникающую при этом гиперемию головы связывают с тем, что поврежденный нерв (воспаление, травма, нейроинфекция) начинает проводить импульсы в обратном направлении. Соответствующие антидромные влияния вызывают на периферии резкое расширение сосудов лица, глазного яблока, изменение их проницаемости. По-видимому, такая гиперемия является результатом образования в нервных окончаниях иннервируемой ткани простагландинов.

Также классическим примером физиологической нейротонической артериальной гиперемии у человека считается краска стыда (или гнева) на щеках.

Вакатная артериальная гиперемия. Этиология: после снятия медицинских банок.

Патогенез: повышение давления внутри банки приводит к выбросу гистамина за счет разряжения и нарушения иннервации сосудистой стенки, что и приводит к возникновению такого вида гиперемии.

Исходы артериальной гиперемии могут быть различными, но в большинстве случаев артериальная гиперемия сопровождается усилением обмена веществ и функций данного органа, что является приспособительным явлением. Поэтому артериальную гиперемию нередко вызывают с лечебной целью при помощи физиотерапевтических процедур. Возможны, однако, и неблагоприятные последствия. При атеросклерозе, например, резкое и значительное расширение артериол может сопровождаться разрывом сосуда и кровоизлиянием в ткань. Особенно неблагоприятно по последствиям кровоизлияние в ткань мозга.

#### **4. Причины и механизм развития венозной гиперемии, ее признаки.**

Венозная гиперемия - состояние повышенного кровенаполнения органов или тканей, возникающее в результате затруднения оттока крови по венам. Причинами венозной гиперемии могут быть: сдавление вен извне рубцом, жгутом, опухолью, отеком, лигатурой, либо закупоркой вен тромбом или эмболом.

Признаками венозной гиперемии являются:

- 1.Замедление кровотока.
- 2.Увеличение артериовенозной разницы по кислороду. Вследствие замедленного кровотока кровь будет содержать кислорода значительно меньше, чем в норме. В связи с тем, что нарушение оттока крови приведет в конечном итоге и к нарушению ее притока, к тканям будет доставляться мало кислорода и возникает его дефицит, развивается гипоксия.
- 3.Цианоз. Развивается в связи с тем, что кровь, богатая углекислым газом и бедная кислородом, имеет более темный цвет.
- 4.Расширение вен вследствие переполнения их кровью.
- 5.Маятникообразное движение крови в венах, наблюдаемое при микроскопическом исследовании участка венозной гиперемии. Оно связано с тем, что волна крови лоражается перерастянутыми венозными стенками в обратном направлении.
- 6.Стаз крови, т.е. полная остановка кровотока в участке венозной гиперемии. Это состояние развивается не сразу, а по мере прогрессирования венозной гиперемии: вначале происходит замедление кровотока, а затем стаз.
- 7.Приобретение венами извилистой формы. Это явление возникает, поскольку увеличенные в объеме вены не могут уместиться в тесном соединительнотканном ложе.
- 8.Повышение проницаемости венозных стенок. В перерастянутых кровью венах увеличиваются щели между эндотелиальными клетками. Кроме этого, из-за недостатка кислорода меняются физико-химические свойства стенок вен, и они начинают более интенсивно, чем в норме, пропускать через себя сначала воду и растворенные в ней вещества, а затем форменные элементы крови. Развивается отек окружающих тканей.
- 9.Нарушение лимфообращения вследствие сдавления лимфатических сосудов отеком и расширенными венами.
- 10.Увеличение гиперемированного участка в объеме вследствие развития отека.

Венозная гиперемия вредна для организма, поскольку вызывает гипоксию тканей, а также сдавление их отеком. Однако в отдельных случаях венозную гиперемию вызывают с лечебной целью. Дело заключается в том, что гипоксия стимулирует развитие соединительной ткани, и при некоторых заболеваниях, когда надо усилить процессы регенерации, например, при трофических язвах конечностей, применяют метод застойной гиперемии по Биру. С этой целью на конечность ежедневно на несколько часов накладывается жгут, чтобы вызвать в тканях состояние легкой венозной гиперемии.

#### **5. Понятие об ишемии. Причины и механизмы развития ишемии. Исходы ишемии.**

Ишемией (местным малокровием) называется состояние, характеризующееся уменьшением кровонаполнения органов или тканей. Причинами могут быть: сдавление артерии извне, обтурация просвета, действие на нервно-мышечный аппарат артериальной стенки различными факторами, раздражающими сосудосуживающий аппарат, вызывающий их спазм.

В соответствии с этим различают три типа ишемии: компрессионную, обтурационную и ангиоспастическую.

Этиология:

1. Компрессионная ишемия возникает от сдавления приводящей артерии лигатурой, рубцом, опухолью, инородным телом.

2. Обтурационная ишемия является следствием частичного сужения или полного перекрытия просвета сосудов тромбом или эмболом. Продуктивно-инфильтративные и воспалительные изменения стенки артерии, возникающие при атеросклерозе, облитерирующем эндартериите, узелковом периартериите также приводят к ограничению местного кровотока по типу обтурационной ишемии.

3. Ангиоспастическая ишемия возникает вследствие раздражения сосудосуживающего аппарата сосудов и их рефлекторного спазма (ангиоспазма, вызванного эмоциональными факторами - страх, боль, гнев; химическими агентами - токсины бактерий, вирусов; физическими - холод, травма, механическое раздражение, эмболия).

Особенностью патологического ангиоспазма в отличие от функционального является относительная его продолжительность и значительная выраженность, что может быть причиной резкого замедления кровотока, вплоть до полной остановки. Чаще всего ангиоспазм развивается во внутриорганных артериях относительно крупного калибра по типу сосудистых безусловных рефлексов.

Патогенез ишемии представляется достаточно сложным. Следствием уменьшения или полного прекращения кровообращения на участке ишемии является развитие гипоксии, для которой характерно, прежде всего, уменьшение образования АТФ. Запасы ее в клетках невелики. Резервным путем, хотя и малоэффективным, является образование АТФ в результате анаэробного гликолиза, интенсивность которого при дефиците кислорода значительно повышается. Это ведет к накоплению недоокисленных продуктов типа молочной, пировиноградной и других кислот, сдвигу рН в кислую сторону. Очень важным фактором в патогенезе ишемии является нарушение структуры и функции мембран клеток. Во многом такое повреждение вызвано продуктами перекисного окисления липидов, интенсивность которого при этом процессе возрастает.

Вследствие дефицита макроэргов нарушается транспортная функция мембран по обмену электролитов и энергетического материала, а также синтетические процессы в клетке. Начинают преобладать катаболические процессы. Одновременно повышается проницаемость лизосом с выходом гидролаз и развитием ацидоза. Все это ведет первоначально к повышению проницаемости мембран клеток для натрия и воды, а затем к увеличению образования физиологически активных веществ, под влиянием которых повышается проницаемость капилляров, что стимулирует выход жидкости за пределы сосудов, приводит к набуханию клеток, дистрофическим изменениям и некрозу. Расстройства в очаге ишемии усугубляются гистамином, кининами, простагландинами, определенная роль в них принадлежит и так называемому ишемическому токсину.

Ишемия характеризуется следующими признаками:

1. Уменьшение калибра артериальных сосудов.

2. Уменьшение количества видимых артерий, так как часть артериальных стволов вследствие сниженного потока крови спадается и перестает функционировать.

3. Побледнением участка ишемизированной ткани вследствие уменьшения в нем количества крови.

4.Понижением температуры ишемизированного участка из-за уменьшения притока теплой крови и снижения интенсивности окислительно-восстановительных процессов в условиях недостатка кислорода.

5.Возникновением боли вследствие раздражения тканевых рецепторов недоокисленными продуктами обмена веществ.

6.Уменьшением ишемизированного участка в объеме, поскольку количество крови в нем снижается.

7.Ишемия является вредным для тканей и органов процессом, так как при этом нарушается доставка тканям питательных веществ и кислорода, что в конечном итоге может привести к гибели ишемизированного участка. Однако исход ишемии неоднозначен, а зависит от степени развития коллатерального кровообращения. Наиболее опасна ишемия жизненно важных органов: сердца, почек, печени, головного и спинного мозга.

#### **6. Стаз и его виды. Механизмы развития.**

Стаз - замедление и полная остановка тока крови в капиллярах мелких артерий и венах. Различают истинный (капиллярный стаз), возникающий вследствие патологических изменений капилляров или крови, протекающей в них; ишемический, который возникает при полном прекращении притока крови из соответствующих артерий в капиллярную сеть и венозный стаз.

При истинном (капиллярном стазе) столб крови в мелких венах становится неподвижным. Кровь гомогенизируется, эритроциты набухают и теряют значительную часть своего пигмента. Плазма вместе с освобожденным гемоглобином выходит за пределы сосудов. В тканях с очагами истинного капиллярного стаза отмечаются признаки резкого нарушения питания, вплоть до их омертвления.

Причинами капиллярного стаза могут быть физические (холод, тепло), химические (яды, соли тяжелых металлов, скипидар, горчичное и кротонное масла и т.п.), биологические (токсины) факторы.

Механизм развития капиллярного стаза объясняется внутрикапиллярной агрегацией эритроцитов, т.е. склеиванием их и образованием конгломератов. Последние затрудняют кровоток, повышая периферическое сосудистое сопротивление.

Венозный и ишемический стаз являются следствием простого замедления и остановки кровотока. Это возникает по тем же причинам, которые могут вызвать венозную гиперемия и ишемию. Венозный стаз может быть результатом сдавления вен, закупорки их тромбом или эмболом, а ишемический - следствием спазма, сдавления артерий либо закупорки их тромбом или эмболом. Устранение причины, вызывающей замедление или остановку кровотока при венозном или ишемическом стазе, ведет к восстановлению нормального кровотока. Наоборот, прогрессирование ишемического или венозного стаза способствует развитию истинного тромбоза.

#### **7. Виды сладжа. Патогенез основных видов сладжа.**

В нормальных условиях кровь имеет характер стабильной суспензии клеток крови в жидкой части ее. Сохранность суспензионной стабильности крови обеспечивается величиной отрицательного заряда эритроцитов и тромбоцитов, определенным соотношением белковых фракций плазмы (альбуминов, с одной стороны, глобулинов и фибриногена, с другой), а также достаточной скоростью кровотока. Антиаггезивные и антиагрегантные свойства тромбоцитов определяются специальными механизмами. Уменьшение величины отрицательного заряда эритроцитов, причиной которого чаще всего является абсолютное или относительное увеличение содержания положительно заряженных макромолекул глобулинов и (или) фибриногена и их адсорбция на поверхности эритроцитов, приводит к снижению суспензионной стабильности крови, к агрегации эритроцитов и других клеток крови. Снижение скорости кровотока усугубляет этот процесс.

Описанный феномен получил название «сладжа» (от англ. sludge— густая грязь, тина, ил). Основными особенностями сладжированной крови являются прилипание друг к другу эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов и повышение вязкости крови, что затрудняет ее перфузию через микрососуды. Внутрисосудистое образование агрегатов эритроцитов и других клеток крови наблюдается при перевязке сосудов; при раздавливании тканей; после инфекции; в послеоперационном периоде; при обширных ожогах и отморожениях; при поступлении в кровь этилового спирта, АДФ, АТФ, брадикинина, серотонина, тромбина, норадреналина, протамина сульфата, токсинов; при внутривенном введении высокомолекулярных веществ—декстрана, метилцеллюлозы; при отравлении мышьяком, кадмием, эфиром, хлороформом, бензолом, толуолом, анилином; при жировой эмболии; при различных видах шока, олигурии, острой сосудистой недостаточности; при экстракорпоральном кровообращении; при гипотермии; при заболеваниях, сопровождающихся увеличением в крови содержания фибриногена и глобулинов и снижением содержания альбуминов (множественная миелома, макроглобулинемия, сахарный диабет, шемическая болезнь сердца и др.

Виды сладжа:

- классический;
- декстрановый;
- аморфный.

#### **8. Значение типических нарушений микроциркуляции для жизнедеятельности организма.**

Значение расстройств местного кровообращения для организма чрезвычайно велико. Они лежат в основе таких состояний, как инфаркты, инсульты, гангрена и ряд других тяжелых, нередко смертельных заболеваний.

Во многих странах мира, особенно в развитых, от последствия инсультов, инфарктов мозга, сердца, легких и других жизненно важных органов ежегодно умирает людей больше, чем от злокачественных опухолей. Поэтому значение механизмов расстройств местного кровообращения важно для постановки диагноза в клинике внутренних болезней и для проведения своевременной и эффективной терапии ряда заболеваний.

#### **Занятие 2 по теме: «Причины и механизмы развития тромбозов и эмболий»**

Цель: Изучить механизмы развития и последствия для организма тромбозов и эмболий.

Часть 1-(2 часа)

1. Роль эндотелия сосудов и тромбоцитов в тромбообразовании. Механизмы развития первичного гемостаза.
2. Факторы свертывания крови и поддержание её в жидком состоянии. Механизмы вторичного (коагуляционного) гемостаза.
3. Исходы тромбозов.
4. Эмболии. Виды эмболии.
5. Эмболия большого круга кровообращения.
6. Эмболия малого круга кровообращения
7. Эмболия системы воротной вены.
8. Исходы эмболии.

**Тестовые задания** (см. Тестовые задания по дисциплине «патофизиология, клиническая патофизиология» для студентов 3-его курса по направлению подготовки «Педиатрия» (Итоговый контроль и контроль по темам самостоятельной работы)//Сост.: Л.Н.Рогова, Е.И.Губанова, И.А.Фастова и др.; под общ.ред. Л.Н.Роговой. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017.-104с.)

Часть 2 –(1,5 часа)

**Цель: Ознакомиться с механизмами развития тромбозов и эмболии**

**Опыт 1. Образование белого тромба**

*Методика:* У обездвиженной гексеналом и фиксированной на препаровальной доске лягушкой боковым разрезом вскрыть брюшную полость. Осторожно пинцетом захватить петлю кишечника и брыжейку и растянуть над круглым отверстием в доске. Под малым увеличением микроскопа найти развилку вены (вену от артерии можно различить по направлению и скорости кровотока: в артерии кровь течет из основного ствола в ветви, а в вене наоборот). Отметить характер кровотока, а затем увлажненным кончиком препаровальной иглы в развилку сосудов поместить кристаллик поваренной соли и пронаблюдать за образованием белого тромба.

Результаты зарисовать и запротоколировать. На основании полученных данных сделать вывод о механизме образования белого тромба.

**Опыт 2. Образование красного тромба**

*Методика:* На том же препарате брыжейки отыскать сосуд с нормальным кровотоком. Кончиком препаровальной иглы проколоть стенку сосуда и пронаблюдать за образованием красного тромба. Результаты запротоколировать. На основании полученных данных сделать вывод о механизме образования красного тромба.

**Опыт 3. Воспроизведение воздушной эмболии и изучение ее роли в нарушении кровообращения**

*Методика:* У лягушки, обездвиженной путем разрушения спинного мозга и фиксированной в положении на спине, обнажить сердце. Затем по описанной ранее методике приготовить препарат языка, который изучить под малым увеличением микроскопа. После этого приподнять лапы лягушки, захватить верхушку сердца и ввести в полость желудочка шприцем 0,2—0,3 мл воздуха. Отметить появление в сосудах пузырьков воздуха и нарушений кровотока.

**Опыт 4. Воспроизведение жировой эмболии и изучение ее роли в нарушении кровообращения**

*Методика:* Опыт провести аналогично предыдущему, но вместо воздуха в полость желудочка сердца ввести 0,2—0,3 мл масляной эмульсии.

Результаты опытов запротоколировать и зарисовать. На основании полученных данных сделать вывод о механизмах нарушения кровообращения при эмболии.

**1. Понятие о тромбозах.**

ТРОМБОЗ – это прижизненное местное пристеночное образование в сосудах или сердце плотного конгломерата из форменных элементов крови и стабилизированного фибрина. Сам конгломерат – это тромб.

В зависимости от способа возникновения и строения выделяют четыре основных вида тромбов: белый или серый; красный или коагуляционный; смешанный; гиалиновый. Кроме того, при наличии определенных условий, способствующих образованию того или иного из перечисленных видов тромбов, и выясненной этиологии выделяют еще четыре вида тромбов: марантический, опухолевый, септический и сопровождающий заболевания кровеносной системы. По отношению к просвету сосуда каждый из упомянутых выше видов тромба может быть пристеночным и закупоривающим.

1. Белый тромб называют еще серым, агглютинационным, конгломинационным, так как в нем преобладают агрегаты слившихся форменных элементов крови. Макроскопически тромб имеет белую или серую окраску, спаян со стенкой сосуда, поверхность его гофрированная, тусклая, сухая, он легко крошится. На разрезе различают слоистость. При микроскопическом исследовании обнаруживается, что существенную часть белого тромба составляют тромбоциты, которые располагаются в нем многоэтажными балками, напоминая коралловую структуру. На это указал Л. Ашофф (L. Aschoff) еще в 1892 г. Балки из кровяных пластинок имеют направление,



перпендикулярное току крови, снаружи окружены слоем фибрина, а между балками расположена сеть волокон фибрина, скрепляющего соседние балки. В сети фибрина видны скопления нейтрофилов. Белый тромб образуется медленно при быстром токе крови — в артериях, между трабекулами внутренней поверхности сердца, на створках клапанов сердца при эндокардите. Белый тромб бывает обычно пристеночным. К развитию белого тромба ведет снижение атромбогенных свойств сосудистой стенки и высокий тромбогенный потенциал тромбоцитов.

2. Красный или коагуляционный, тромб образуется при быстром свертывании кровяного столба и медленном движении крови. Макроскопически этот тромб красного цвета, рыхлый, поверхность его слегка гофрирована, местами гладкая и влажная. Молодые тромбы красного цвета, более старые приобретают буроватую окраску, их поверхность тускнеет. Со стенкой сосуда соединен рыхло, легко отделяется и тогда становится трудно отличимым от красного посмертного свертка. Макроскопически основа красного тромба образована сетью фибрина, одна часть которого состоит из тонких, плохо выявляющихся волокон фибрина, а другая часть — из более толстых. В сети фибрина — большое число эритроцитов, отдельные нейтрофилы, мелкие скопления тромбоцитов, но без образования балочных структур, как в белом тромбе. Красный тромб обычно закупоривающий и встречается в венах. Развитие красного тромба обусловлено высоким коагуляционным потенциалом, низкой активностью тромбоцитов и низкой антиагрегационной активностью венозных сосудов.

3. Смешанный тромб состоит из элементов как белого, так и красного тромба. Смешанный тромб встречается в венах, артериях, аневризмах артерий и сердца. В аневризмах тромб на разрезе имеет слоистое строение. Макроскопически в смешанном тромбе различают головку (белый или серый тромб), шейку или среднюю часть, представляющую собой смесь белого и красного тромбов, и хвост тромба (красный тромб). Головка тромба имеет коническую или уплощенную форму и спаяна со стенкой сосуда. Головка тромба, располагающегося в вене, обращена в сторону сердца, а в артерии — в направлении от сердца. Хвост расположен и растет в вене против тока крови (как и в артерии). Это положение справедливо только для обтурирующих тромбов. Пристеночный тромб в венах и артериях растет как против, так и по ходу тока крови. Хвост рыхло прикрепленный к шейке тромба, может отрываться и послужит причиной тромбоза; иногда отрывается весь тромб. В атональном периоде и после наступления смерти кровь в венах дистальнее хвоста свертывается и этот красный сгусток легко отделяется от хвоста.

4. Гиалиновые тромбы обычно множественные и возникают в сосудах микроциркуляторного русла. Они встречаются при экстремальных условиях: шок, обширная травма тканей, ожоги, электротравма и т. д. Имеются разногласия в отношении механизма образования гиалинового тромба. По мнению М. Staemmler (1968), в основе образования гиалиновых тромбов лежат процессы склеивания эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и выпавшего фибрина, превращающихся в гомогенную бесструктурную массу, дающую реакцию на фибрин. Н. Hamperl (1958) полагал, что гиалиновый тромб состоит из спрессованных в гомогенную массу кровяных пластинок с примесью фибрина. По Е. Letterer (1957), гиалиновый тромб — это результат желатинизации фибрина в капиллярах. G. Mobius (1964) рассматривал гиалиновые тромбы как образования, построенные из необычно уплотненного фибрина, только уподобляющегося по своим тинкториальным свойствам истинному фибрину. По мнению И. В. Давыдовского (1969), гиалиновые тромбы являются результатом преципитации белков плазмы, агглютинации и гомогенизации эритроцитов и уплотнения фибрина. Некоторые авторы полагают, что такие тромбы состоят из слившихся и гомогенизированных лейкоцитов крови. Высказывается мнение, что гиалиновые тромбы состоят из гомогенизированного фибрина.

Патогенез тромбоза Р. Вирхов рассматривал с учетом влияния трех важнейших тромбогенных факторов (*триада Вирхова*).

I. *Повреждение сосудистой стенки.*

II. *Нарушения (и, в частности, замедление) кровотока.*

III. *Изменения состава крови.*

I. Повреждение сосудистой стенки. Повреждение сосудистой стенки особенно важно в образовании тромбов в сердце и артериях. Это подтверждается клиническими наблюдениями, в которых тромбы развивались в сердце на стороне инфаркта и на язвенных участках атеросклеротических бляшек в аорте и артериях. Тромбы также развиваются в полостях сердца при эндокардите, при хирургических вмешательствах на сердце, иммунологические миокардиальные и сосудистые реакции. Клапаны при воспалительных изменениях в протезах клапанов также приводят к формированию тромбов. Другой потенциальной основой повреждения эндотелия является радиация, химические агенты экзогенного (продукты сигаретного дыма, например), эндогенного происхождения (гиперхолестеринемия, гомоцистеинемия), бактериальные токсины и отложения иммунных комплексов. К тромбогенному потенциалу сосудистой стенки относится ее способность вырабатывать и экспонировать при повреждении молекулярные активаторы адгезии и агрегации тромбоцитов, а также стимуляторы фибринообразования. К патохимическим носителям тромбогенного потенциала причисляют следующие факторы сосудистой стенки:

1. *Тканевой тромбопластин* (III фактор свертывания), который образуют все клетки сосудистой стенки. Его содержание в сосуде тем выше, чем дальше от крови расположен этот слой, причем вокруг сосудов тромбопластиновый потенциал еще больше, чем в васкулярной стенке. Рекордно высоким содержанием тканевого тромбопластина отличаются плацента и беременная матка, мозг и легкие. Содержание тромбопластина в сосудах пропорционально давлению в них - лидируют аорта, коронарные и сонные артерии, на последней позиции - капилляры, гипертензия это содержание повышает. Медиаторы воспаления, факторы тромбоцитов и цитокины, а также липополисахариды и тромбин, активируют продукцию тканевого тромбопластина. Тканевой тромбопластин-мембранный фосфолипогликопротеид. Этот белок присутствует на всех клеточных мембранах, кроме нестимулированных форменных элементов крови. Он очень гидрофобен и не освобождается в норме в кровь или попадает туда в незначительных дозах с обрывками плазматических мембран. Тканевой тромбопластин распознает и фиксирует конвертин (VIIa фактор свертывания) и вместе с ним действует как фермент, способствующий активации X фактора при работе внешнего пути гемостаза, запущенного повреждением ткани. Кроме того, он ингибирует гепарин.

2. *Фактор фон Виллебранда* (VIII-vWF)- носитель белков, образующих комплекс, ответственный за взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой и за активацию X фактора свертывания. Синтез фактора VIII-vWF стимулируется вазопрессинном, в связи с чем вазопрессинемия, создающаяся при экстремальных состояниях, повреждениях и стрессе может увеличивать тромбогенный потенциал сосудов.

3. *Сосудистая стенка* содержит также дополнительный фиксатор для тромбоцитов- белок *витронектин*.

4. *Проакцелерин* (V фактор свертывания) - синтезируется не только сосудистой стенкой, но и печенью. Данный фактор, образуя комплекс с активным X фактором и фосфолипидами из состава тромбопластина, ускоряет переход тромбопластина в тромбин.

5. *Рецепторы активированных плазменных факторов свертывания*- IX и X экспрессируются поврежденной сосудистой стенкой и способствуют сборке факторов коагуляции.

б. *Тромбоксан A<sub>2</sub>* в сосудах формируется, главным образом, гладкими миоцитами. Вместе с простогландином F<sub>2a</sub> способствует спазму сосудов и агрегации тромбоцитов.

7. *Фактор активации тромбоцитов.* В сосудах и около них выделяется эндотелием, макрофагами и тучными клетками. Еще более значительно его образование клетками крови. Это мощный активатор адгезии и агрегации тромбоцитов, он способствует экспрессии тромбоцитами поверхностных прокоагулянтов и проагрегантов, но, по-видимому, сам не обеспечивает реакцию высвобождения и последующие стадии активации тромбоцитов.

8. *Ингибитор активации тканевого плазминогена-выделяется* макрофагами сосуда и снижает активность фибринолитической системы. Цитокины, например, интерлейкин-1 и фактор некроза опухолей, стимулируют синтез этого белка, способствуя при инфекциях тромбозу.

9. *Коллаген и эластин* обладают тромбогенным потенциалом, поскольку могут через фибронектин и фактор Виллебранда фиксировать тромбоциты.

10. *Фибронектин* вырабатывается всеми клетками сосудистой стенки, но имеет и много внесосудистых источников. Прикрепление и распластывание тромбоцитов на фибронектине способствует формированию тромбогенного псевдоэндотелия на поврежденном участке. Он служит рецептором для фибринстабилизирующего XIII фактора.

II. Нарушение нормального кровотока по типу турбуленции приводит к развитию артериальных или сердечных тромбов, в то время как стаз приводит к венозному тромбозу. При нормальном ламинарном кровотоке все форменные элементы крови находятся в центральном "аксиальном" кровотоке. По периферии кровотока, вблизи эндотелия движение более медленное и свободно от форменных элементов. Стаз и турбулентность приводят к четырем важным обстоятельствам:

- (1) Происходит нарушение ламинарного слоя и тромбоциты контактируют с эндотелием.
- (2) Затрудняется разведение свежим кровотоком и очищение печени от факторов коагуляции.
- (3) Тормозится поступление ингибиторов свертывания, что позволяет формироваться тромбам.

Турбулентность может обусловить дисфункцию или повреждение эндотелия, благоприятствуя отложению тромбоцитов и фибрина, в то время как происходит уменьшение локального простациклина и тканевого активатора плазминогена.

Роль турбулентности или стаза ясно прослеживается при многих клинических ситуациях, вовлекающих как артериальные, так и венозные отделы циркуляции. Тромбы часто формируются на изъязвленной поверхности бляшки. При этом при изъязвлении не только обнажаются субэндотелиальные элементы, но возникает и турбулентность. Тромбы также образуются в аорте и артериях при патологической дилатации, называемой аневризмой. В сердце не только инфаркт миокарда приводит к поражению эндотелия, но также и некроз мышцы нарушает сократительную функцию, что приводит к стазу. При ревматическом поражении сердца, например, митральном стенозе происходит расширение левого предсердия и недостаточное опорожнение. При аритмиях, таких как фибрилляция предсердий возникают условия, благоприятные для предсердных и желудочковых тромбозов. Несомненно, стаз является первичным фактором тромбоза в более медленной венозной циркуляции. Большинство тромбов, которые образуются в патологически расширенных варикозных венах растет внутри карманов, образованных венозными клапанами, где первоначально имело место увеличение стаза или турбулентность. Действительно, нет видимого повреждения эндотелия, но ясно, что гемодинамические нарушения обуславливают дисфункцию эндотелия без какого-либо другого поражения. Стаз может иметь много источников. Синдром гипервязкости, обусловленный полицитемией, криоглобулинемией, макроглобулинемией увеличивает резистентность к кровотоку и индуцирует стаз в мелких сосудах. При серповидноклеточной анемии, деформирующей эритроциты имеется тенденция к стазу, предшествующему тромбозу.

III. Нарушения в составе плазменных факторов свертывания крови, ведущих к тромбозу можно определить как гиперкоагуляцию.

Гиперкоагуляция может быть первичной, обусловленной генетическими дефектами или вторичной, наступающей при различных заболеваниях. Известна гиперкоагуляция, связанная с наследственной недостаточностью антикоагулянтного антитромбина III, протеина C, протеина S. У больных развивается венозный тромбоз и тромбоэмболизм в юности или раннем детстве. В редких случаях имеются дефекты в фибринолитической системе.

Более трудным является вопрос о роли нарушений состава крови в патогенезе вторичных гиперкоагуляционных состояний, таких как нефротический синдром, тяжелая травма, ожог, поздние сроки беременности, поражения сердца или диссеминированный рак. В некоторых из этих случаев, например, при поражении сердца, такие условия, как стаз или поражение сосудов могут быть более важными. При применении оральных контрацептивов увеличивается концентрация плазменного фибриногена, протромбина и факторов VII, VIII, X, угнетение антитромбина III. У пациентов с распространенным раком секрета или освобождение прокоагулянтных опухолевых продуктов, которые активируют фактор X прямо или тромбопластическими субстанциями через внешний путь могут расцениваться как условия тромбоза.

## ***2. Роль эндотелия сосудов и тромбоцитов в тромбообразовании. Механизмы развития первичного гемостаза.***

Система гемостаза - совокупность биологических и биохимических механизмов, которые, с одной стороны, участвуют в поддержании целостности кровеносных сосудов и сохранении жидкого состояния циркулирующей крови, а с другой - обеспечивают быструю закупорку поврежденных сосудов и купирование кровотечений.

От функционирования этой системы в значительной степени зависят состояние микроциркуляции крови в органах и тканях и уровень их кровоснабжения. В случае же патологических нарушений в этой системе появляется предрасположенность либо к кровоточивости, либо к развитию тромбозов сосудов, ишемий и инфарктов органов.

Осуществляется гемостаз тремя взаимодействующими между собой морфофункциональными компонентами: стенками кровеносных сосудов, клетками крови (в первую очередь тромбоцитами) и плазменными ферментными системами - свертывающей, фибринолитической (плазминовой), калликреин-кининовой и системой комплемента.

Первыми на повреждение реагируют кровеносные сосуды и клетки крови (тромбоциты и отчасти эритроциты). Именно этой реакции отводится ведущая роль в предупреждении и остановке кровотечений из наиболее легко травмируемых микрососудов. В связи с этим сосудисто-тромбоцитарная реакция на повреждение обозначается как **первичный гемостаз**, а последующее свертывание крови - как **вторичный**, хотя оба эти механизма взаимно потенцируют друг друга и функционируют на большом отрезке времени сопряженно.

### **Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз**

На повреждение микрососуды отвечают спазмом, в результате чего капилляры и вены временно закрываются и кровотечение из них в первые 20-30 с не возникает. Эта вазоконстрикция четко видна капилляроскопически при нанесении укола в ногтевое ложе и регистрируется по начальной задержке появления первой капли крови при проколе кожи скарификатором. Она обусловлена рефлекторным спазмом сосудов за счет сокращения их гладкомышечных клеток, что поддерживается вазоспастическими агентами, секретируемыми эндотелием и тромбоцитами, - серотонином, тромбоксаном A<sub>2</sub>, норадреналином и др. (рис. 1).

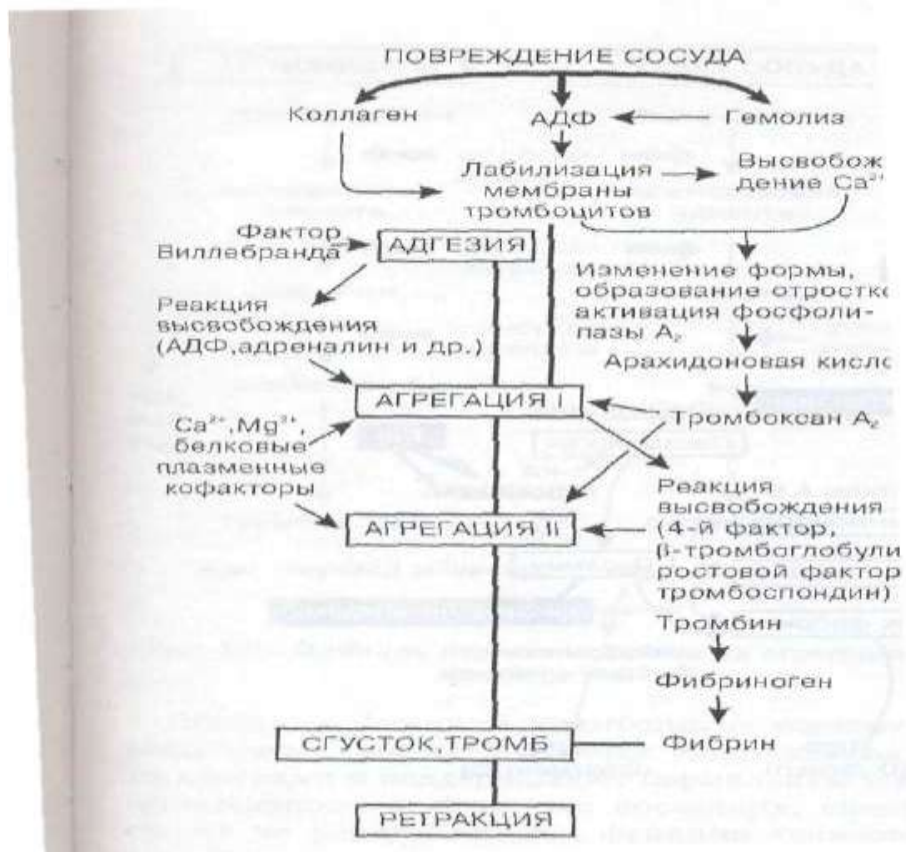


Рис. 1. Схема сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

### Функции эндотелия.

В нормальных условиях эндотелий кровеносных сосудов обладает высокой тромборезистентностью, поддерживает жидкое состояние крови и препятствует образованию тромбов. Эти свойства эндотелия обеспечиваются следующими механизмами:

- отрицательным зарядом и контактной инертностью внутренней, обращенной в просвет сосуда поверхности этих клеток, в силу чего последняя не активирует системы гемостаза;

- синтезом мощного ингибитора агрегации тромбоцитов - простагландина (простагландин I<sub>2</sub>);

- наличием на мембране эндотелиальных клеток особого гликопротеина - тромбомодулина, связывающего и инактивирующего тромбин. Благодаря этому тромбин утрачивает способность вызывать свертывание крови, но сохраняет свое активирующее действие на систему двух важнейших антикоагулянтов - протеинов С и S (см. ниже). Иначе говоря, благодаря связыванию тромбина с тромбомодулином на цитоплазматической мембране эндотелия тромбин трансформируется из главного фактора свертывания крови в противосвертывающий агент;

- способностью стимулировать фибринолиз путем синтеза и выделения в кровь наиболее мощного активатора фибринолиза - тканевого плазминогенового активатора (ТПА), обеспечивающего лизис образующихся в сосудах тромбов;

- фиксацией на эндотелии кислых мукополисахаридов, в том числе гепарина и комплекса «гепарин - антитромбин III»;

- элиминацией из крови активированных факторов свертывания крови и их метаболитов.

Вместе с тем эндотелий обладает уникальной способностью менять свой антитромботический потенциал на тромбогенный, что происходит при его повреждении экзо- и эндотоксинами, антителами и иммунными комплексами (при иммунных васкулитах и инфекционно-иммунных процессах), медиаторами воспаления (цитокины - интерлейкин 1 и интерлейкин 6, фактор некроза опухоли), лейкоцитарными протеазами (эластазой и др.), при повреждающем действии  $H_2O_2$  и ряде метаболических поражений сосудов (диабет, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемия и др.).

#### **Свойства субэндотелия.**

При гибели эндотелиальных клеток обнажается субэндотелий, содержащий в большом количестве коллаген. В контакте с последним происходят активация тромбоцитов, их приклеивание и распластывание на стенке сосуда (при участии особого плазменного гликопротеина - фактора Виллебранда, а также фибриногена и фибринонектина) и последующее образование в поврежденном сосуде тромбоцитарного (белого) тромба. С другой стороны, коллаген активирует свертывание крови и образование коагуляционных (красных) тромбов.

Повреждение эндотелия является также важным фактором развития и прогрессирования атеросклероза, утолщения сосудистой стенки и возникновения облитерирующих заболеваний артерий. Дефекты же субэндотелия и его обеднение коллагеном лежат в основе ряда наследственных мезенхимальных дисплазий, протекающих с кровоточивостью и развитием аневризм сосудов и их шунтов (телеангиэктазия, или болезнь Рендю - Ослера, аневризмы аорты при синдроме Марфана и др.).

#### **Тромбоциты и их участие в гемостазе.**

Тромбоциты играют главную роль в поддержании нормальной жизнедеятельности и функции эндотелиальных клеток, прочности и полноценности стенок микрососудов и в осуществлении первичного гемостаза при повреждении этих сосудов.

Образуясь из цитоплазмы полиплоидных клеток костного мозга мегакариоцитов, тромбоциты поступают в кровь, в которой у человека их количество колеблется в пределах  $(150-350) \cdot 10^9/\text{л}$ , а продолжительность жизни составляет 8-11 дней.

Основные функции тромбоцитов состоят в следующем. Они поглощаются эндотелиальными клетками и поддерживают нормальную жизнедеятельность и функцию последних, способствуют их репарации. Эта функция тромбоцитов обозначается как ангиотрофическая.

При значительном уменьшении количества тромбоцитов в крови менее  $(20-30) \cdot 10^9/\text{л}$ , т. е. при **тромбоцитопениях**, а также при ряде качественных дефектов этих клеточных элементов (тромбоцитопатиях) эндотелий становится неполноценным, вакуолизируется, легко слущивается, микрососуды становятся более ломкими и дольше кровоточат при повреждениях. Одновременно нарушается адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов, в силу чего удлиняется и усиливается кровоточивость из поврежденных микрососудов.

С другой стороны, может быть повышенная адгезивность и агрегация тромбоцитов (так называемый синдром вязких, или липких, тромбоцитов), повышение содержания и мультимерности фактора Виллебранда, как и повышение общего количества тромбоцитов в крови (тромбоцитозы), способствуют возникновению у больных тромбозов, ишемий и инфарктов органов, облитерирующих заболеваний артерий конечностей.

### **3. *Факторы свертывания крови и поддержание её в жидком состоянии. Механизмы вторичного (коагуляционного) гемостаза.***

#### **Коагуляционный гемостаз**

Процесс свертывания крови - многоступенчатая ферментная реакция, в которой принимает участие ряд белков, обозначаемых как факторы свертывания крови.

## **Факторы свертывания крови**

I – фибриноген – эуглобин, молекулярная масса 400000-500000 Да, образуется во всех органах и тканях, имеющих систему фагоцитирующих мононуклеаров (СФМН) (большая часть в печени), находится в плазме, лимфе, КМ, транс- и экссудате (содержание в плазме 200-400 мг%, уменьшается при болезнях печени, менструациях, увеличивается при беременности, инфекционных заболеваниях, воспалительных процессах, в послеоперационный период). Является неактивной формой белка фибрина, переходит в фибрин под влиянием тромбина.

II – протромбин (тромбоген) – эуглобин (гликопротеид), образуется в СФМН (больше всего в печени, меньше в других органах) при участии витамина К, переходит в активную форму – тромбин.

III – тканевой тромбопластин,

IV – ионы  $Ca^{2+}$ ,

V – плазменный Ас-глобулин, проакцелерин, лабильный фактор,

VI – сывороточный Ас-глобулин, акцелерин, активная форма V фактора,

VII – проконвертин, стабильный фактор, образуется при участии витамина К в печени,

VIII – антигемофильный глобулин А (АГГА),

IX – плазменный компонент тромбопластина, антигемофильный глобулин В, фактор Кристмаса, образуется при участии витамина К.

X – антигемофильный глобулин С, фактор Стюарта-Прауэра, протромбиназа, образуется при участии витамина К.

XI – плазменный предшественник тромбопластина (ППТ), фактор Розенталя, образуется при участии витамина К.

XII – фактор контакта, фактор Хагемана – после активации остается на поверхности поврежденного сосуда, что препятствует генерализации процесса свертывания крови; активирует калликреиновую систему, систему комплемента и фибринолиз.

XIII – фибринстабилизирующий фактор (фибриназа, фибринолигаза, трансглутаминаза), образуется в печени.

XIV – калликреин,

XV – кининоген.

Для обозначения активированного фактора к этим цифрам добавляется буква "а" или "Г", если активным действующим началом становится один из фрагментов фактора.

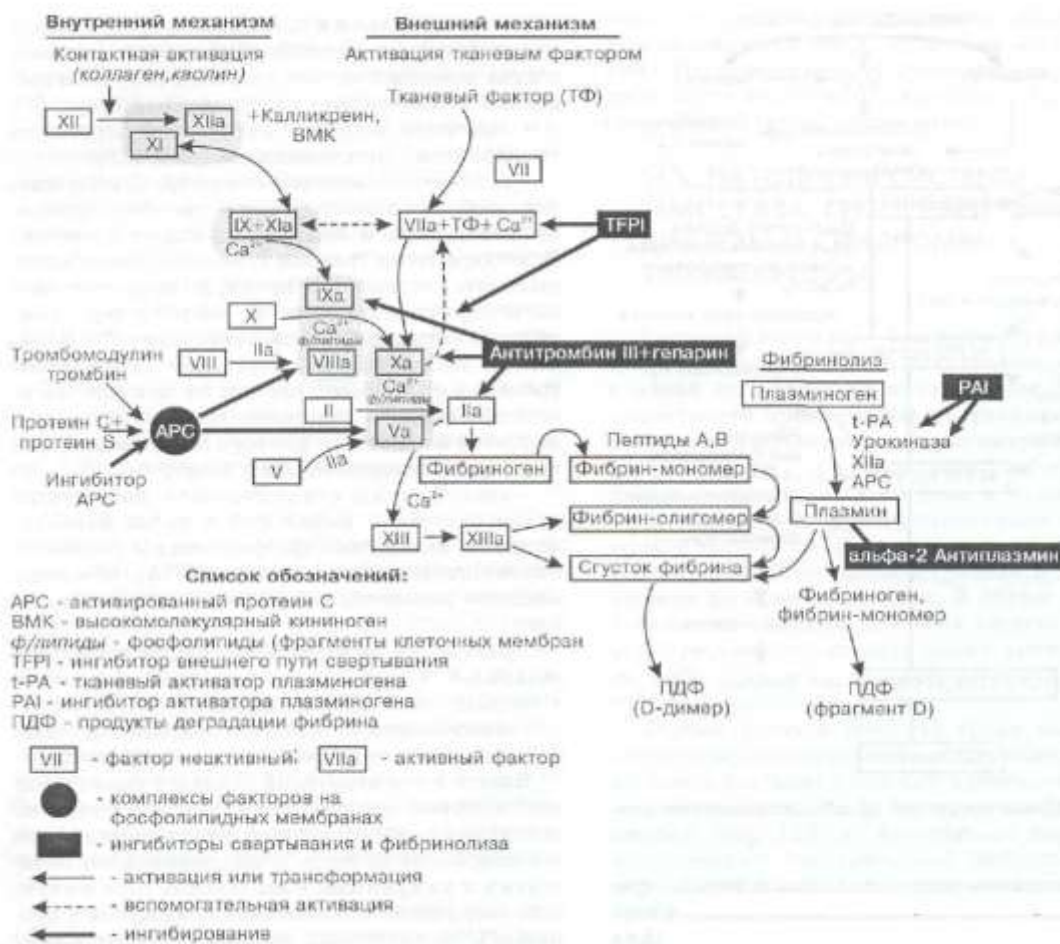
Одни из этих белков являются протеазами (факторы II, VII, IX, X, XI, XII, XIII), другие – акцелераторами (ускорителями) ферментных реакций (факторы V и VIII), третьи – конечным субстратом процесса (фактор I, или фибриноген). Взаимодействие факторов свертывания крови, их активация, а затем и инактивация почти на всем протяжении процесса происходят на плазменных фосфолипидных мембранах, от количества которых в плазме зависит либо ускорение, либо существенное замедление процесса свертывания.

Синтез ряда наиболее важных факторов свертывания (факторов V, VII, X, IX и II), а также двух основных физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S – осуществляется паренхиматозными клетками печени – гепатоцитами, причем для того, чтобы они могли участвовать в процессе свертывания крови, все эти факторы, кроме фактора V, должны подвергнуться  $\gamma$ -карбоксилированию витамин-К-зависимой карбоксилазой. Поэтому при дефиците витамина К и нарушении его всасывания из кишечника (при кишечном дисбактериозе, обтурации общего желчного протока), а также под влиянием непрямых антикоагулянтов (кумаринов, фенилина), являющихся функциональными антагонистами витамина К, нарушается синтез всех витамин К-зависимых факторов свертывания, а также протеинов С и S, вследствие чего может возникнуть тяжелая кровоточивость, сочетающаяся в некоторых случаях с

микротромбированием сосудов и некрозами тканей из-за недостатка антикоагулянта - протеина С.

Такое же нарушение свертываемости крови наблюдается и при тяжелых заболеваниях печени, но при этом снижается уровень в крови не только всех витамин К-зависимых факторов свертывания, но и фактора V, а также альбумина.

**Различают три этапа процесса свертывания крови (см. схему на рис. 2).**



**Рис. 2. Схема свертывания крови (по З.С Баркаган, А.П. Момот, 1998).**

**Первый** этап завершается активацией фактора X в так называемом протромбиназном комплексе, в состав которого входят, наряду с фактором X, фактор V, ионы кальция и фосфолипидные матрицы. Активация факторов в этом комплексе может осуществляться двумя путями: внешним и внутренним. Запуск внешнего реализуется поступлением из тканей в кровь тканевого тромбопластина (или тканевого фактора - ТФ). Свертывание по этому механизму, который в пробирке имитируется добавлением к плазме тканевого тромбопластина, обозначается как протромбиновый (тромбопластиновый) тест. Коагуляция в нем происходит очень быстро, в течение 12-15 с. При большинстве видов патологии, протекающих с развитием тромбозов или диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, именно этот внешний механизм свертывания крови является доминирующим.

Другим механизмом запуска процесса свертывания крови является внутренний путь. Он связан с контактом крови с субэндотелием (коллагеном), а также с разрушенными эритроцитами (при внутрисосудистом гемолизе), а в пробирке - с контактом со стеклом. При этом механизме последовательно активируются в комплексах «фактор XII (фактор Хагемана) + прекалликреин + фактор XI», а затем «фактор XI +



фактор IX + фактор VIII», после чего процесс, как и в предыдущем механизме, замыкается на активации фактора X с образованием протромбиназного комплекса. Внутренний механизм первого этапа свертывания протекает намного медленнее, чем внешний. Он определяется общим временем свертывания крови, временем рекальцификации цитратной плазмы и активированным парциальным тромбопластиновым временем (АПТВ).

В отличие от пробирочных опытов в организме оба указанных выше механизма свертывания крови не строго изолированы друг от друга, а взаимодействуют между собой. Так, имеется взаимная активация фактора VIIa и комплекса «XII + калликреин», а также факторов VIIa и IXa. Первые порции фактора Xa также ретроградно усиливают активацию комплекса «фактор VIIa+ТФ».

**Второй этап** свертывания крови заключается в активации протромбиназным комплексом (т. е. фактором Xa в комплексе с фактором Va + Ca<sup>2+</sup> + фосфолипидная матрица) протромбина, который, расщепляясь, превращается в активный тромбин (фактор IIa). Таким образом, второй этап процесса свертывания завершается образованием активного тромбина.

**На третьем этапе** процесса этот активный тромбин отщепляет от  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей фибриногена два пептида А и два пептида В, в результате чего в плазме крови повышается содержание этих пептидов и одновременно - мономеров фибрина (МФ) с четырьмя свободными связями. Вслед за этим начинается процесс полимеризации МФ - образование их димеров, затем тетрамеров и, в конечном счете - волокон и сгустков фибрина.

В связи с этим при наличии в крови активного тромбина в плазме повышается содержание фибринопептидов А и В, мономеров фибрина и их комплексов, обозначаемых как растворенные фибрин-мономерные комплексы (РФМК). Повышенное содержание в плазме крови всех этих промежуточных продуктов превращения фибриногена в фибрин служит показателем активации системы свертывания крови и наличия тромбинемии. Следует также помнить, что тромбин является мощным стимулятором агрегации тромбоцитов и активирует фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор), в результате чего образующиеся сгустки фибрина становятся более прочными и устойчивыми к различным растворителям (5 М мочеvine, монохлоруксусной кислоте и др.).

#### **Противосвертывающие механизмы и система фибринолиза.**

В свертывающей системе крови действуют силы как аутокатализа, или самоускорения, так и самоторможения, в силу чего многие факторы свертывания крови и их фрагменты приобретают свойства антикоагулянтов. В частности, сам фибрин и продукты расщепления фибриногена плазмином (см. ниже) обладают противосвертывающим действием.

Однако наиболее важны для поддержания крови в жидком состоянии так называемые **первичные**, т. е. самостоятельно синтезируемые и постоянно находящиеся в крови, антикоагулянты.

Основные первичные антикоагулянты

Наименование	Механизмы действия
--------------	--------------------

Ингибитор внешнего пути свертывания крови (TFPI)	Синтезируемый в эндотелии белок, инактивирующий комплекс «ТФ+фактор VIIa+фактор Ха»
Тромбомодулин	Гликопротеин мембраны эндотелиальной клетки, связывающий и инактивирующий тромбин, в комплексе с которым тромбин сохраняет способность активировать протеин С
«Контактные ингибиторы» (фосфолипидный, плацентарный)	Подавляют пусковой механизм внутреннего пути свертывания крови (комплекс факторов XIIa-XIa и калликреина)
Антитромбин III (АТ III)	Прогрессивно действующий ингибитор тромбина, фактора Ха и в меньшей степени других протеаз, участвующих в свертывании крови
Гепарин и другие кислые мукополисахариды	В комплексе с АТ III действуют как мощные антикоагулянты
Протеин С	Синтезируемый гепатоцитами витамин К-зависимый

Помимо перечисленных в таблице важнейших физиологических антикоагулянтов, в патологических условиях в крови могут появляться в высоком титре иммунные ингибиторы факторов свертывания крови - антитела к факторам VIII, IX и другим, а также к фосфолипидным матрицам, на которых взаимодействуют и активируются факторы свертывания крови (антифосфолипидный синдром).

Фибринолитическая (плазминовая) система, как и система свертывания крови, активируется как по внешнему, так и по внутреннему механизму (рис. 3).

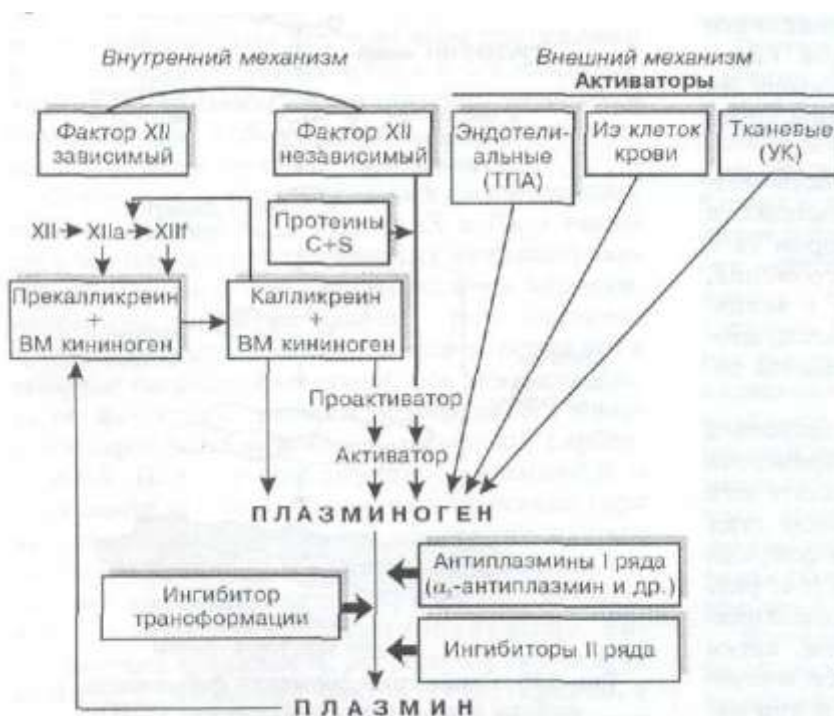


Рис. 3. Механизм активации системы фибринолиза.

Наиболее мощным внешним активатором этой системы является продуцируемый в эндотелии, а также в ряде тканей тканевый плазминогеновый активатор (ТПА), на долю которого приходится около 70% всего активаторного эффекта. Еще около 15% внешнего механизма активации приходится на фермент урокиназу, который вырабатывается в почках и в наибольшей своей части выделяется с мочой, а в кровь попадает в значительно меньшем количестве. На остальные активаторы, поступающие в кровь извне, приходится лишь небольшая часть указанной активности, но в патологических условиях она может быть резко усилена тканевыми и лейкоцитарными протеазами, бактериальными активаторами (стрептокиназой, стафилокиназой и др.) и другими экзогенными протеолитическими ферментами (протеазами змеиных ядов и др.).

Внутренний механизм активации фибринолиза осуществляется в основном комплексом «фактор XIIa+калликреин+высокомолекулярный кининоген» (так называемый XIIa - калликреин зависимый фибринолиз), активированными протеинами C+S.

Механизмы активации фибринолиза замыкаются на плазминогене, который трансформируется в активный фермент – плазмин (в прошлом он обозначался как фибринолизин).

Плазминоген и его активаторы фиксируются в основном на сгустках фибрина в тромбах, в связи с чем лизис фибрина преобладает над лизисом растворенного в плазме фибриногена. Кроме того, действию плазмина на фибриноген препятствует содержащийся в плазме мощный ингибитор этого фермента –  $\alpha_2$ -антиплазмин. Однако при чрезвычайно сильной активации плазминогена происходит истощение  $\alpha_2$ -антиплазмينا, и в плазме крови обнаруживается большое количество продуктов как фибринолиза, так и фибриногенолиза. Как видно из схем на рис. 6, эти продукты не идентичны друг другу. В результате расщепления фибриногена в плазме нарастает количество конечного продукта этого процесса - фрагмента D, тогда как при расщеплении фибрина увеличивается концентрация фрагментов D-D (димера) и D-E-D.

Путем отдельного определения концентрации в плазме фрагментов D и D-димеров можно получить представление, в какой степени у больного активированы фибринолиз и фибриногенолиз. Более того, при проведении таких анализов учитывается, что для нарастания в крови продуктов фибринолиза, т. е. D-димера, должно раньше произойти свертывание крови - образование фибрина, а затем его расщепление до фрагмента D-D. Поэтому увеличение концентрации в плазме D-димера служит ценным показателем как интенсивного внутрисосудистого свертывания крови, так и сопряженного с этим процессом фибринолиза. Такое нарастание содержания в крови D-димера является важным маркером массивного тромбоза кровеносных сосудов, тромбоземболии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

#### **4. Исходы тромбозов.**

Процесс свертывания крови, особенно образование тромбина, служит сигналом для активации противосвертывающей системы (системы антигемостаза), которая представлена ингибиторами практически всех факторов свертывания и фибринолитической системой, обладающей наиболее сильным тромборазрушающим действием и основу которой составляет плазминоген.

Активация плазминогена может происходить по 3 путям:

1. Внутренний путь ( активация XII фактором прекалликреина).
2. Внешний путь, когда активаторы происходят из тканей или сосудистой стенки, выделяясь под действием определенных стимулов или травмы.
3. экзогенный путь, в котором активирующее начало(стрептокиназа, урокиназа) может вводиться с терапевтической целью.Урокиназа- трипсиноподобная протеиназа полученная из мочи иликультуры тканей эмбриона почечных клеток.

Стрептокиназа представляет собой не ферментный продукт жизнедеятельности стрептококков.

Последствия тромбоза могут быть различными.

Учитывая его значения как кровоостанавливающего механизма, в случае острой травмы сопротивляющегося кровотоком, тромбоз следует рассматривать с общебиологических позиций как приспособительное явление. В то же время тромбообразование при различных заболеваниях (атеросклероз, облитерирующий эндоартериит, диабет и т. д.), может сопровождаться тяжелыми последствиями вследствие острого нарушения кровообращения в зоне тромбированного сосуда (ишемия при тромбозе артерий, застой крови при тромбозе вен), эмболией оторвавшимся тромбом.

Развитие некрозов (инфарктов) в бассейне тромбированного, лишенного достаточного количества коллатералей сосуда - конечное звено процесса. Особенно велика роль тромбоза артерий в возникновении инфаркта миокарда.

Трофические расстройства с последующей гангреной конечностей при атеросклерозе, облитерирующем эндартериите, диабете также обусловлены тромбозом артерий.

Исход тромбоза может быть различным:

- 1) асептическое (ферментативное, аутолитическое) расплавление;
- 2) организация (рассасывание с замещением соединительной тканью);
- 3) реканализация (частичное расплавление), чаще гнойное, септическое, особенно опасно, так как способствует септикопиемии и образованию множественных абсцессов в различных органах.

#### **5. Эмболии. Виды эмболии.**

Эмболия- закупорка сосудов телами (эмболами), приносимыми с током крови и лимфы.

В зависимости от характера эмболов различают:

1. Эмболию экзогенного происхождения, которая бывает воздушной, газовой, бактериальной, паразитарной, плотными инородными телами.
2. Эмболию эндогенного происхождения, которая делится на эмболию тромбом, жировую, тканевую, околоплодными водами.

В зависимости от локализации различают три вида эмболии:

- эмболии большого круга кровообращения, источником которых являются патологические процессы в легочных венах, камерах левой половины сердца, артериях большого круга кровообращения;
- эмболии малого круга кровообращения, причина которых патология в венах большого круга кровообращения и правой половины сердца;
- эмболии системы воротной вены.

В зависимости от путешествия эмболов в сосудах:

- ортоградная - по току крови;
- ретроградная - против тока под действием силы тяжести, развивается в крупных венозных стволах при замедлении кровотока и уменьшении присасывающего действия грудной клетки;
- парадоксальная - из-за наличия дефектов межпредсердной, либо межжелудочковой перегородки и при других пороках сердца с право-левым шунтом, эмболы получают возможность миновать разветвления легочной артерии и оказаться в большом круге, не застревая в капиллярах малого;

Воздушная эмболия возникает вследствие попадания в сосудистую систему воздуха из окружающей среды. Причинами воздушной эмболии могут быть повреждения крупных вен шеи, грудной клетки, синусов твердой мозговой оболочки, нейрохирургические операции со вскрытием венозных синусов, искусственное

кровообращение, лечебные и диагностические пункции легких, лапароскопические операции, неправильно проведенные внутривенные инъекции и тд.

Воздух может попасть в сосуд (чаще всего в вену или венозный синус) при двух непереносимых условиях: при наличии сообщения сосуда с источником воздуха и превышении давления воздуха над внутрисосудистым давлением. Развитие воздушной эмболии облегчается при ряде сопутствующих обстоятельств. Так, данная эмболия чаще развивается в условиях гиповолемии. При гиповолемии в венозном отделе сосудистого русла создается отрицательное по отношению к окружающей атмосфере давление, потому что при недостаточном венозном возврате правое предсердие присасывает кровь из венозных сосудов. Второе обстоятельство, облегчающее возникновение воздушной эмболии, глубокие вдохи, которые делает больной. Резкое разрежение, создаваемое в этот момент внутри грудной клетки, присасывает воздух в зияющие венозные сосуды, где бы они не находились.

Газовая эмболия связана с выделением в крови пузырьков растворимых в ней газов (азота и гелия) при быстром переходе от высокого атмосферного давления к обычному или от нормального к пониженному. Такая ситуация может возникнуть при внезапной декомпрессии, например, при быстром подъеме водолаза со значительной глубины. Один из вариантов азотной эмболии образование пузырьков газа при гемотрансфузии с использованием методов быстрого подогрева крови до температуры тела. Растворимость газа в крови при повышении ее температуры более чем на 30° снижается, и газовые пузырьки могут попасть в кровоток, пузырьки как бы вскипают в кровотоке и закупоривают сосуды микроциркуляции. Газовая эмболия опасна еще и тем, что пузырьки азота активируют систему фибрина и тромбоциты, провоцируя тромбообразование. Редкой разновидностью является эмболия гнилостными газами при гангрене.

Микробная эмболия имеет место при септикопиемиях, когда в кровотоке находится большое количество микроорганизмов. Микробная эмболия может быть причиной развития метастатических абсцессов.

Паразитарная эмболия встречается при гельминтозах. Так при аскаридозе возможна эмболия сосудов легких. В странах с жарким климатом встречается эмболия лимфатических сосудов филяриями, что приводит к нарушению оттока лимфы в конечностях и развитию «слоновой болезни».

Жировая эмболия наступает при закупорке осудов эндогенными липопротеидными частицами, продуктами агрегации хиломикрон или экзогенными жировыми эмульсиями и липосомами. Эндогенная истинная жировая эмболия наблюдается при гиперлипотеидемии I типа, когда из-за дефекта липопротеиновой липазы хиломикроны не расщепляются легкими и персистируют в плазме. Наиболее тяжелая форма – жироземболический синдром имеет сложный патогенез и происходит не только от диссеминации элементов жировой ткани после травм костей и подкожного жира, но и от слияния хиломикрон. При истинной жировой эмболии имеет место высокий уровень свободных жирных кислот в крови, которые обладают аритмогенным эффектом, а нарушения сердечного ритма способствуют внутрисердечному тромбообразованию. Жировая эмболия может сопровождаться уникальным сочетанием эмболии легочных сосудов и очаговой ишемии головного мозга вследствие прохождения хиломикрон и мелких жировых эмболов через капилляры:

Тканевая эмболия подразделяется на амниотическую, опухолевую и адипоцитную.

Эмболия околоплодными водами приводит к закупорке легочных сосудов конгломератами клеток, взвешенных в амниотической жидкости и тромбоэмболами, образующимися под действием содержащихся в ней прокоагулянтов.

Опухолевая эмболия представляет собой сложный процесс гематогенного и лимфогенного метастазирования злокачественных новообразований. Опухолевые клетки образуют в кровотоке конгломераты с тромбоцитами за счет продукции муцинов и адгезивных поверхностных белков. Активированные тромбоциты при этом высвобождают

факторы роста, помогающие пролиферации опухолевых клеток. Опухолевые эмболы распространяются по законам, отличным от классических правил эмболии. Благодаря специфическим цитоадгезивным рецепторным взаимодействиям опухолевые эмболы могут закрепляться в сосудах определенных органов и тканей. Так, опухоли практически никогда не метастазируют в скелетные мышцы, селезенку. Метастазы многих опухолей имеют специфические адреса, то есть метастазируют исключительно только в те или иные органы.

Тканевая (в частности адипоцитарная) эмболия может быть результатом травм, когда частички разможенных тканей попадают а просвет поврежденных сосудов.

Эмболия инородными телами встречается довольно редко и возникает при ранении или медицинских инвазивных процедурах.

Разновидность эндогенных эмболий – тромбоэмболия – возникает вследствие закупорки сосудов оторвавшимися тромбами или их частицами. Тромбоэмболия является следствием тромбоза или тромбофлебита различных отделов венозной системы организма. Одной из наиболее тяжелых является ТЭЛА, которая возникает при флеботромбозе центральных и периферических сосудов, ей способствуют ожирение и гипокинезия, варикоз, длительная иммобилизация, онкологические заболевания, септические поражения, травмы.

#### **6. Эмболия большого круга кровообращения.**

Эмболии БКК. Источником эмболов являются патологические процессы (тромбоэндокардиты, инфаркт миокарда, изъязвление атеросклеротических бляшек) в легочных венах, левых полостях сердца, аорте, артериях большого круга. Эти эмболии сопровождаются серьезными расстройствами кровообращения вплоть до развития очагов некроза в органе, сосуд которого закупорен.

#### **7. Эмболия малого круга кровообращения**

Эмболия МКК является результатом заноса эмболов из правой половины сердца и вен большого круга. Для этого вида эмболии характерна внезапность возникновения, быстрота нарастания чрезвычайно тяжелых клинических проявлений.

#### **8. Эмболия системы воротной вены.**

Эмболия воротной вены формируется при патологических процессах в кишечных венах (ГЭК, ОКН и ХКН и т.д). эмболия воротной вены относительно редкое, но опасное для жизни явление, которое ведет к развитию застойной гиперемии кишечника, в результате чего в брюшной полости скапливается до 90% крови. Это приводит к расстройству гемодинамики и гибели.

#### **9. Исходы эмболии.**

Системная тромбоэмболия сосудов большого круга кровообращения сопровождается развитием инфарктов внутренних органов, ишемических инсультов, ишемии конечностей и нарушением функции соответствующих органов и систем.

Самое грозное и опасное последствие ТЭЛА, которая является угрожаемым состоянием для жизни больного.

### **Занятие 3 по теме: «Патология водно-солевого обмена»**

Цель: Изучить возможность изменения реактивности организма под влиянием факторов внешней среды.

Часть 1-(2 часа)

#### Вопросы для обсуждения

1. Понятие о водном балансе. Типовые нарушения водного баланса.
2. Основные механизмы регуляции водно-солевого обмена в патологии.
3. Регуляция обмена жидкости в системе капилляры-ткани.
4. Общий патогенез отеков. Роль гидростатического, онкотического, осмотического, лимфогенного и мембранного факторов в развитии отеков.

5. Патологическая и защитно-приспособительная роль отеков.
6. Особенности патогенеза отеков при сердечной недостаточности.
7. Особенности патогенеза почечных отеков (при нефротическом и нефритическом синдроме).
8. Особенности патогенеза печеночного, кахектического, нейрогенного, воспалительного и аллергического отеков.
9. Принципы патогенетической терапии отеков.

Часть 2 –(2 часа)

**Цель части 2: Ознакомиться с патогенетическими факторами развития типовых форм нарушения водного баланса.**

**Опыт 1. Изучение роли гидростатического давления в развитии скорости фильтрации.**

*Методика:* В вертикально установленные стеклянные трубки (имитация гидростатического давления), нижняя часть которых закрыта полупроницаемым коллоидным мешочком (имитация биологической мембраны), до метки 20 и 40 налить дистиллированную воду. В мерные сосуды собрать профильтровавшуюся жидкость, отмечая объем жидкости, которая профильтровалась от меток 20 и 40 в течение 1 минуты.

Запротоколировать результаты. На основании полученных данных сделать вывод о роли гидростатического давления в развитии скорости фильтрации.

**Опыт 2. Изучение роли осмотического давления в развитии дисгидрии у лягушек.**

*Методика:* Подопытной лягушке в спинной лимфатический мешок ввести 0,2 мл 20% раствора поваренной соли, а контрольной — ту же дозу физиологического раствора. Взвесить обеих лягушек и поместить в сосуд с водой. Через 20 мин вновь взвесить.

Запротоколировать результаты. На основании полученных данных сделать вывод о роли повышения осмотического давления в развитии дисгидрии.

**Опыт 3. Изучение роли рН в связывании воды гидролизатом коллагена.**

*Методика:* Кусочки желатина (гидролизат коллагена) одного веса и размера поместить в три пробирки, наполненные 0,1 н раствором соляной кислоты, 0,1 н раствором едкого натрия и физиологическим раствором. Через 20 минут извлечь все три кусочка одновременно, высушить фильтровальной бумагой и взвесить.

Запротоколировать результаты. На основании полученных данных сделать вывод о роли рН в связывании воды гидролизатом коллагена.

## **1, 2. Понятие о водном балансе. Типовые нарушения водного баланса. Основные механизмы регуляции водно-солевого обмена в патологии.**

Вода является универсальной средой и неперенным структурным компонентом любой живой системы. Она - уникальный растворитель биополимеров и необходимая среда для протекания всех биохимических реакций организма. В жидкой воде при температуре тела человека хаотически распределены ее свободные молекулы и структурированные «кристаллические» агрегаты, находящиеся в состоянии подвижного равновесия между собой. Степень структурированности воды в клетках отражает их функциональную активность при действии самых разнообразных факторов внешней и внутренней среды даже в сверхмалоинтенсивных дозах. Структурированность воды клеток определяет способность тканей насыщаться и отдавать воду (гидратационная способность тканей). Высокая частота расстройств водно-электролитного обмена и тяжесть течения процессов, вызванных этим расстройством, особенно в детском возрасте, делают проблему важной и актуальной.

Известны следующие нарушения водного баланса организма: отрицательный, сопровождающийся развитием обезвоживания организма со всеми наблюдающимися при этом последствиями, и положительный, приводящий к развитию отеков и водянок.

Общее содержание воды в организме (общая вода тела - ОВТ) зависит от возраста, массы тела и пола.

Содержание общей воды тела с возрастом уменьшается, причем процесс этот продолжается непрерывно до глубокой старости. В старости несколько повышается объем внеклеточной жидкости, в то время как содержание воды в клетках продолжает падать. Общая вода тела у взрослого мужчины в возрасте 25-30 лет составляет в среднем примерно 60% от массы его тела (около 42 л при массе тела 70 кг), у взрослой женщины - 50%. Нормальные колебания от средних значений не должны превышать 15%.

Внутриклеточный водный сектор организма (внутриклеточная вода тела - ВВТ). Значительная часть воды (30-35% от массы тела) сосредоточена внутри клеток - внутриклеточный (интрацеллюлярный) водный сектор организма. Это вода клеточной массы организма. У мужчины 25 лет и массой 70 кг внутри клеток сосредоточено примерно 25 л воды, у женщины того же возраста и массой 60 кг - примерно 17 л (при ОВТ в 32 л).

Внутриклеточная жидкость представлена в виде трех состояний: 1) связанная с гидрофильными структурами вода протоплазмы; 2) вода притяжения на поверхности коллоидных структур; 3) вода капиллярности - в лакунах протоплазмы - наиболее мобильная, относительно свободная вода клеток.

При различных патологических состояниях объем внутриклеточного водного сектора может меняться как в сторону его увеличения (например, при водной интоксикации), так и в сторону снижения (водное истощение). Эти изменения происходят чаще за счет варьирования объема мобильной воды клеток. Как правило, изменение объема внутриклеточного сектора организма развивается медленнее и позже по сравнению с изменением объема внеклеточного водного сектора (особенно объема плазмы крови).

Внеклеточный (экстрацеллюлярный) водный сектор организма (внеклеточная вода тела - ВнВТ). Объем его составляет 20-24% от массы тела человека (около 17 л у мужчин массой тела 70 кг). Этот сектор включает в себя воду плазмы крови, интерстициальную и трансцеллюлярную жидкости.

### **1, 2. Понятие о водном балансе. Типовые нарушения водного баланса. Основные механизмы регуляции водно-солевого обмена в патологии.**

Вода является универсальной средой и непременным структурным компонентом любой живой системы. Она - уникальный растворитель биополимеров и необходимая среда для протекания всех биохимических реакций организма. В жидкой воде при температуре тела человека хаотически распределены ее свободные молекулы и структурированные «кристаллические» агрегаты, находящиеся в состоянии подвижного равновесия между собой. Степень структурированности воды в клетках отражает их функциональную активность при действии самых разнообразных факторов внешней и внутренней среды даже в сверхмалоинтенсивных дозах. Структурированность воды клеток определяет способность тканей насыщаться и отдавать воду (гид-ратационная способность тканей). Высокая частота расстройств водно-электролитного обмена и тяжесть течения процессов, вызванных этим расстройством, особенно в детском возрасте, делают проблему важной и актуальной.

Известны следующие нарушения водного баланса организма: отрицательный, сопровождающийся развитием обезвоживания организма со всеми наблюдающимися при этом последствиями, и положительный, приводящий к развитию отеков и водянок. Общее содержание воды в организме (общая вода тела - ОВТ) зависит от возраста, массы тела и пола.

Содержание общей воды тела с возрастом уменьшается, причем процесс этот продолжается непрерывно до глубокой старости. В старости несколько повышается объем внеклеточной жидкости, в то время как содержание воды в клетках продолжает падать.



Общая вода тела у взрослого мужчины в возрасте 25-30 лет составляет в среднем примерно 60% от массы его тела (около 42 л при массе тела 70 кг), у взрослой женщины - 50%. Нормальные колебания от средних значений не должны превышать 15%.

Внутриклеточный водный сектор организма (внутриклеточная вода тела - ВВТ). Значительная часть воды (30-35% от массы тела) сосредоточена внутри клеток - внутриклеточный (интрацеллюлярный) водный сектор организма. Это вода клеточной массы организма. У мужчины 25 лет и массой 70 кг внутри клеток сосредоточено примерно 25 л воды, у женщины того же возраста и массой 60 кг - примерно 17 л (при ОВТ в 32 л).

Внутриклеточная жидкость представлена в виде трех состояний: 1) связанная с гидрофильными структурами вода протоплазмы; 2) вода притяжения на поверхности коллоидных структур; 3) вода капиллярности - в лакунах протоплазмы - наиболее мобильная, относительно свободная вода клеток.

При различных патологических состояниях объем внутриклеточного водного сектора может меняться как в сторону его увеличения (например, при водной интоксикации), так и в сторону снижения (водное истощение). Эти изменения происходят чаще за счет варьирования объема мобильной воды клеток. Как правило, изменение объема внутриклеточного сектора организма развивается медленнее и позже по сравнению с изменением объема внеклеточного водного сектора (особенно объема плазмы крови).

Внеклеточный (экстрацеллюлярный) водный сектор организма (внеклеточная вода тела - ВнВТ). Объем его составляет 20-24% от массы тела человека (около 17 л у мужчин массой тела 70 кг). Этот сектор включает в себя воду плазмы крови, интерстициальную и трансцеллюлярную жидкости.

Вода плазмы крови - часть внеклеточного водного сектора (интраваскулярный водный подсектор организма). Одной из важнейших функций плазмы крови является формирование среды для нормальной жизнедеятельности форменных элементов крови. Объем плазмы крови составляет 3,5-5% от массы тела. Содержание белков в плазме крови у взрослого человека равно 70-80 г/л (это создает величину коллоидно-осмотического давления 3,25-3,64 кПа, или 25-28 мм рт. ст.), что значительно превышает содержание их в интерстициальной жидкости (10-30 г/л). На долю чистой воды в плазме крови приходится 93% от ее объема.

Интерстициальная жидкость представляет собой жидкость внеклеточного и внесосудистого пространств. Она непосредственно омывает клетки, близка по ионному и молярному составу к плазме крови (за исключением содержания белка) и вместе с лимфой составляет 15-18% от массы тела. Эта жидкость находится в постоянном обмене с плазмой крови, так что за сутки из сосудов в ткани переходит приблизительно 20 л жидкости с растворенными в ней веществами и такое же количество возвращается из тканей в общий кровоток, причем 3 л - через лимфатические сосуды.

Трансцеллюлярная жидкость - особая группа жидкостей организма. Она не состоит в простом диффузном равновесии с плазмой крови, а образуется в результате активной деятельности клеток, отчего занимает в организме особое положение. К этой группе жидкостей относятся пищеварительные соки, содержимое почечных канальцев, синовиальная, суставная и спинномозговая жидкости, камерная влага глаз и др. На их долю у взрослого человека приходится 1-1,5% от массы его тела.

Изменения объемов водных секторов организма. Объем всех указанных жидкостей организма, входящих в состав внеклеточного водного сектора, как и жидкостей внутриклеточного водного сектора, может существенно изменяться и в сторону уменьшения, и в сторону повышения. Эти изменения могут происходить вследствие: 1) первичного изменения электролитного состава жидкостных сред организма (сдвиги, перемещения воды); 2) первичного обезвоживания организма; 3) патологической

задержки воды в организме. При этом в первую очередь меняют свои объемы мобильные жидкости организма -интраваскулярная и интерстициальная.

Жидкие среды организма обладают довольно постоянным электролитным составом, электронейтральны и находятся в состоянии осмотического равновесия. Однако электролитный состав внеклеточных жидкостей существенно отличается от электролитного состава внутриклеточных жидкостей. Клеточные жидкости содержат значительно больше ионов калия, магния, фосфатов, внеклеточные жидкости - ионов натрия, хлора, кальция, бикарбонатов. Содержание белков в клетках намного превышает их содержание в межтканевой жидкости.

При различных патологических состояниях (сердечно-сосудистая и почечная недостаточность, голодание и др.) эта регуляция, направленная на поддержание водно-электролитного гомеостаза в здоровом организме, повреждается и может становиться важным патогенетическим звеном, приводящим к серьезным расстройствам обмена воды и электролитов.

### **3. Регуляция обмена жидкости в системе капилляры-ткани.**

Водно-электролитный обмен характеризуется чрезвычайным постоянством, которое поддерживается антидиуретическим и антинатрийуретическими системами. Реализация функций этих систем осуществляется на уровне почек. Стимулирование антинатрийуретической системы происходит вследствие рефлекторного влияния волюморцепторов правого предсердия (уменьшение объема крови) и понижения давления в почечной приводящей артерии, усиливается продукция гормона надпочечников- альдостерона. Кроме того, активация секреции альдостерона осуществляется через ренин-ангиотензивную систему. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия в канальцах почек. Повышение осмолярности крови «включает» антидиуретическую систему через раздражение осморцепторов гипоталамической области головного мозга и увеличение выхода вазопрессина (антидиуретического гормона). Последний усиливает реабсорбцию воды канальцами нефронов.

Оба механизма функционируют постоянно и обеспечивают восстановление водно-электролитного гомеостаза при кровопотере, обезвоживании, избытке воды в организме, а также изменения осмотической концентрации солей и жидкости в тканях.

Одним из узловых моментов нарушения водно-солевого обмена являются изменения интенсивности обмена жидкости в системе кровеносный капилляр - ткани. Согласно закону Старлинга, за счет преобладания величины гидростатического над коллоидно-осмотическим давлением в артериальном конце капилляра, происходит фильтрация жидкости в ткани, а в венозном конце микроциркуляторного русла фильтрат реабсорбируется. Жидкость и белок, выходящие из кровеносных капилляров, реабсорбируются из преваскулярного пространства также и в лимфатические сосуды. Ускорение или замедление обмена жидкости между кровью и тканями опосредуется через изменение проницаемости сосудов, гидростатического и коллоидно-осмотического давления в кровеносном русле и тканях. Увеличение фильтрации жидкости приводит к уменьшению ОЦК, что вызывает раздражение осморцепторов и включает гормональное звено: увеличение выработки альдостерона и увеличение АДГ. АДГ увеличивает реабсорбцию воды, гидростатическое давление увеличивается, что увеличивает фильтрацию. Создается порочный круг.

### **4. Общий патогенез отеков. Роль гидростатического, онкотического, осмотического, лимфогенного и мембранного факторов в развитии отеков.**

Обмен жидкости между сосудами и тканями происходит через капиллярную стенку. Эта стенка представляет собой достаточно сложно устроенную биологическую структуру, через которую относительно легко транспортируются вода, электролиты, некоторые органические соединения (мочевина), но значительно труднее - белки. В результате этого концентрации белков в плазме крови (60-80 г/л) и тканевой жидкости (10-30 г/л) неодинаковы.

Согласно классической теории Э. Старлинга (1896) нарушение обмена воды между капиллярами и тканями определяется следующими факторами: 1) гидростатическим давлением крови в капиллярах и давлением межтканевой жидкости; 2) коллоидно-осмотическим давлением плазмы крови и тканевой жидкости; 3) проницаемостью капиллярной стенки.

Кровь движется в капиллярах с определенной скоростью и под определенным давлением, в результате чего создаются гидростатические силы, стремящиеся вывести воду из капилляров в интерстициальное пространство. Эффект гидростатических сил будет тем больше, чем выше кровяное давление и чем меньше величина давления тканевой жидкости.

Гидростатическое давление крови в артериальном конце капилляра кожи человека составляет 30-32 мм рт. ст. (Ланджи), а в венозном конце - 8-10 мм рт. ст.

В настоящее время установлено, что давление тканевой жидкости является величиной отрицательной. Она на 6-7 мм рт. ст. ниже величины атмосферного давления и, следовательно, обладая присасывающим эффектом действия, способствует переходу воды из сосудов в межтканевое пространство.

Таким образом, в артериальном конце капилляров создается эффективное гидростатическое давление (ЭГД) - разность между гидростатическим давлением крови и гидростатическим давлением межклеточной жидкости, равное \* 36 мм рт. ст. (30 - (-6)). В венозном конце капилляра величина ЭГД соответствует 14 мм рт. ст. (8 - (-6)).

Удерживают воду в сосудах белки, концентрация которых в плазме крови (60-80 г/л) создает коллоидно-осмотическое давление, равное 25-28 мм рт. ст. Определенное количество белков содержится в межтканевых жидкостях. Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости для большинства тканей составляет я 5 мм рт. ст. Белки плазмы крови удерживают воду в сосудах, белки тканевой жидкости - в тканях. Эффективная онкотическая всасывающая сила (ЭОВС) - разность между величиной коллоидно-осмотического давления крови и межтканевой жидкости. Она составляет м 23 мм рт. ст. (28 - 5). Если эта сила превышает величину эффективного гидростатического давления, то жидкость будет перемещаться из интерстициального пространства в сосуды. Если ЭОВС меньше ЭГД, обеспечивается процесс ультрафильтрации жидкости из сосуда в ткань. При выравнивании величин ЭОВС и ЭГД возникает точка равновесия А (см. рис. 103). В артериальном конце капилляров (ЭГД = 36 мм рт. ст., а ЭОВС = 23 мм рт. ст.) сила фильтрации преобладает над эффективной онкотической всасывающей силой на 13 мм рт. ст. (36-23). В точке равновесия А эти силы выравниваются и составляют 23 мм рт. ст. В венозном конце капилляра ЭОВС превосходит эффективное гидростатическое давление на 9 мм рт. ст. (14-23 = -9), что определяет переход жидкости из межклеточного пространства в сосуд.

По Э. Старлингу, имеет место равновесие: количество жидкости, покидающей сосуд в артериальной части капилляра, должно быть равно количеству жидкости, возвращающейся в сосуд в венозном конце капилляра. Как показывают расчеты, такого равновесия не происходит: сила фильтрации в артериальном конце капилляра равна 13 мм рт. ст., а всасывающая сила в венозном конце капилляра - 9 мм рт. ст. Это должно приводить к тому, что в каждую единицу времени через артериальную часть капилляра в окружающие ткани жидкости выходит больше, чем возвращается обратно. Так оно и происходит - за сутки из кровяного русла в межклеточное пространство переходит около 20 л жидкости, а обратно через сосудистую стенку возвращается только 17л. Три литра транспортируется в общий кровоток через лимфатическую систему. Это довольно существенный механизм возврата жидкости в кровяное русло, при повреждении которого могут возникать так называемые лимфатические отеки.

В развитии отеков играют роль следующие патогенетические факторы:

1. *Гидростатический фактор.* При возрастании гидростатического давления в сосудах увеличивается сила фильтрации, а также поверхность сосуда (А; в, а не Ав, как в

норме), через которую происходит фильтрация жидкости из сосуда в ткань. Поверхность же, через которую осуществляется обратный ток жидкости (А, с, а не Ас, как в норме), уменьшается. При значительном повышении гидростатического давления в сосудах может возникнуть такое состояние, когда через всю поверхность сосуда осуществляется ток жидкости только в одном направлении - из сосуда в ткань. Происходит накопление и задержка жидкости в тканях. Возникает так называемый механический, или застойный, отек. По такому механизму развиваются отеки при тромбофлебитах, отеки ног у беременных. Этот механизм играет существенную роль при возникновении сердечных отеков и т.д.

2. *Коллоидно-осмотический фактор.* При уменьшении величины онкотического давления крови возникают отеки, механизм развития которых связан с падением величины эффективной онкотической всасывающей силы. Белки плазмы крови, обладая высокой гид-рофильностью, удерживают воду в сосудах и, кроме того, в силу значительно более высокой концентрации их в крови по сравнению с межтканевой жидкостью стремятся перевести воду из межтканевого пространства в кровь. Помимо этого, увеличивается поверхность сосудистой площади (в'А2, а не вА, как в норме), через которую происходит процесс фильтрации жидкости при одновременном уменьшении резорбционной поверхности сосудов (А2 с', а не Ас, как в норме).

Таким образом, существенное уменьшение величины онкотического давления крови (не менее чем на 1/3) сопровождается выходом жидкости из сосудов в ткани в таких количествах, которые не успевают транспортироваться обратно в общий кровоток, даже несмотря на компенсаторное усиление лимфообращения. Происходит задержка жидкости в тканях и формирование отека.

Впервые экспериментальные доказательства значения онкотического фактора в развитии отеков были получены Э. Старлингом (1896). Оказалось, что изолированная лапа собаки, через сосуды которой перфузировали изотонический раствор поваренной соли, становилась отечной и прибавляла в массе. Масса лапы и отечность резко уменьшались при замене изотонического раствора поваренной соли на белковосодержащий раствор сыворотки крови.

Онкотический фактор играет важную роль в происхождении многих видов отеков: почечных (большие потери белка через почки), печеночных (снижение синтеза белков), голодных, ка-хектических и др. По механизму развития такие отеки называются онкотическими.

3. *Проницаемость капиллярной стенки.* Увеличение проницаемости сосудистой стенки способствует возникновению и развитию отеков. Такие отеки по механизму развития называются мембраногенными. Однако повышение проницаемости сосудов может привести к усилению как процессов фильтрации в артериальном конце капилляра, так и резорбции в венозном конце. При этом равновесие между фильтрацией и резорбцией воды может и не нарушаться. Поэтому здесь большое значение имеет повышение проницаемости сосудистой стенки для белков плазмы крови, вследствие чего падает эффективная онкотическая всасывающая сила в первую очередь за счет увеличения онкотического давления тканевой жидкости. Отчетливое повышение проницаемости капиллярной стенки для белков плазмы крови отмечается, например, при остром воспалении - воспалительный отек. Содержание белков в тканевой жидкости при этом резко нарастает в первые 15-20 мин после действия патогенного фактора, стабилизируется в течение последующих 20 мин, а с 35-40-й мин начинается вторая волна увеличения концентрации белков в ткани, связанная, по-видимому, с нарушением лимфотока и затруднением транспорта белков из очага воспаления. Нарушение проницаемости сосудистых стенок при воспалении связано с накоплением медиаторов повреждения, а также с расстройством нервной регуляции тонуса сосудов.

Проницаемость сосудистой стенки может повышаться при действии некоторых экзогенных химических веществ (хлор, фосген, дифосген, люизит и др.), бактериальных

токсинов (дифтерийный, сибиреязвенный и др.), а также ядов различных насекомых и пресмыкающихся (комары, пчелы, шершни, змеи и др.). Под влиянием воздействия этих агентов, помимо повышения проницаемости сосудистой стенки, происходит нарушение тканевого обмена и образование продуктов, усиливающих набухание коллоидов и повышающих осмотическую концентрацию тканевой жидкости. Возникающие при этом отеки называются токсическими.

### **5. Патологическая и защитно-приспособительная роль отеков.**

Значение отека для организма. Как видно из изложенного, в образовании различных видов отеков (сердечные, почечные, печеночные, кахектические, токсические, воспалительные, аллергические, нейрогенные и др.) участвуют многие общие механизмы: повышение гидростатического давления в сосудах, увеличение проницаемости сосудистой стенки для белков плазмы крови и коллоидно-осмотического давления в тканях, повышение онкотического давления тканевой жидкости, недостаточность лимфообращения и возврата жидкости из тканей в кровь, уменьшение онкотического давления крови, включение механизмов, активно задерживающих натрий и воду в организме, повышение чувствительности почечной ткани к альдостерону и АДГ, повышение гидрофильности соединительной ткани под воздействием этих и других гормонов и т.д.

Можно выделить несколько фаз в образовании отеков. В первую фазу имеет место увеличение массы связанной, фиксированной с основным веществом соединительной ткани воды. Когда масса связанной воды выравнивает величину межтканевого давления до атмосферного (в норме эта величина на 6-7 мм рт. ст. ниже величины атмосферного давления), развивается вторая фаза обводнения, характеризующаяся накоплением свободной межтканевой жидкости - видимый отек.

При формировании отеков включается ряд компенсаторных механизмов, направленных на предотвращение, а по возможности и на устранение отека, - резко увеличивается лимфоотток, активнее вымываются мелкодисперсные белки из межтканевой жидкости, что снижает ее коллоидно-онкотическое давление; видимый отек не развивается до тех пор, пока отрицательное давление межтканевой жидкости не будет выравнено с атмосферным или превысит его. Если эти резервные возможности организма повышаются, а видимого отека еще не наблюдается, говорят о предотечном состоянии. Эти общие однотипные механизмы формируют отеки у разнообразных высокоорганизованных представителей животного мира, в том числе и у человека. Все сказанное, а также обязательное развитие отеков при различных повреждениях организма (отек - один из важнейших показателей повреждения) позволяют относить его к типовым патологическим процессам. Подобно любому патологическому процессу, отеки обладают как повреждающими свойствами (в этом заключается их сущность), так и элементами защиты.

Развитие отека приводит к механическому сдавлению тканей и нарушению в них кровообращения. Избыток межтканевой жидкости затрудняет обмен веществ между кровью и клетками. Вследствие нарушения трофики отечные ткани легче инфицируются, иногда отмечается развитие в них соединительной ткани. Если отечная жидкость гиперосмотична (например, у больных с сердечными отеками, которые нарушают солевой режим), наступает обезвоживание клеток с мучительным чувством жажды, повышением температуры, двигательным беспокойством и т.д. Если же отечная жидкость гипоосмотична, развивается отек клеток с клиническими признаками водного отравления. Нарушение электролитного баланса при отеках может привести к нарушению кислотно-щелочного состояния жидких сред организма. Опасность отека в значительной мере определяется его локализацией. Скопление жидкости в полостях головного мозга, сердечной сумке, в плевральной полости нарушает функции этих важных органов и нередко угрожает жизни.

Из защитно-приспособительных свойств следует указать на следующие: переход жидкости из сосудов в ткани способствует освобождению крови от растворенных в ней (иногда токсических) веществ, а также сохранению осмолярности жидкостных сред организма; отечная жидкость способствует уменьшению концентрации различных химических и токсических веществ, снижая их патогенное действие. При воспалительных, аллергических, токсических и некоторых других видах отеков вследствие затруднения оттока крови и лимфы из очага повреждения (отечная жидкость сдавливает кровеносные и лимфатические сосуды) происходит уменьшение всасывания и распространения по организму различных токсических веществ

#### **6. Особенности патогенеза отеков при сердечной недостаточности.**

*Сердечные отеки.* Такие отеки возникают при развитии сердечной недостаточности. Наибольшей выраженности они достигают в стадию сердечной декомпенсации, однако могут быть выявлены еще задолго до этой стадии, особенно при физической нагрузке.

В формировании сердечных отеков принимают участие многие патогенетические факторы, значимость и последовательность включения которых меняется по мере нарастания повреждения деятельности сердечно-сосудистой системы. Несомненно, что венозный застой крови и повышение гидростатического давления играют существенную роль, а нередко и ведущую в развитии сердечных отеков. Поэтому их называют застойными. Однако имеются данные о том, что возникновение сердечных отеков может предшествовать повышению венозного давления и развитию застойных явлений.

Повышение давления в полых венах (недостаточность правого сердца) вызывает рефлекторный спазм лимфатических сосудов, приводя к механической лимфатической недостаточности, что также является важным звеном формирования сердечных отеков.

Нарастающее расстройство общего кровообращения вызывает гипоксию тканей с последующим расстройством их трофики и повышением проницаемости стенки сосудов. Нарушение кровообращения печени и почек сопровождается снижением синтеза белков и активацией деятельности ренин-ангиотензинной системы (гипоксия почек). Увеличение в крови биологически активных пептидов - ангиотензина-Н и ангиотензина-Ш - сопровождается усилением синтеза альдостерона и антидиуретического гормона (повышению концентрации этих гормонов в крови способствует также снижение расщепления их печенью) с последующей задержкой воды и солей в тканях.

#### **7. Особенности патогенеза почечных отеков (при нефротическом и нефритическом синдроме).**

*Почечные отеки.* При заболеваниях почек происходит нарушение водно-электролитного обмена, сопровождающееся задержкой воды в организме и возникновением отеков. Характерной локализацией почечных отеков являются веки, лицо, при прогрессировании развивается отечность всего тела (анасарка), скопление жидкости в серозных полостях (асцит, гидроторакс, гидроперикардium и др.)-

*Отеки при нефротическом синдроме.* При развитии нефротического синдрома ведущее место в формировании отека принадлежит резкому уменьшению содержания белков плазмы крови - гипопроотеинемии. Отек по патогенезу называется онкотическим. Это обусловлено большой потерей белков плазмы крови (главным образом альбуминов, но также теряются и другие белки: церулоплазмин, трансферрин, гаптоглобин, у-глобулин и др.) с мочой.

Протеинурия связана с повышением проницаемости почечных клубочков и нарушением обратного всасывания белков почечными канальцами. При этом концентрация белков в крови может падать до 30-20 г/л и ниже, а суточная потеря белков с мочой достигает 30-50 г (в норме не превышает 50 мг/сут). Отсюда становится понятным значение коллоидно-осмотического фактора в развитии нефротических отеков.

Усиленная трансудация жидкости из капилляров в ткани и развитие динамической лимфатической недостаточности могут способствовать появлению гиповолемии (уменьшению объема циркулирующей крови) с последующей мобилизацией альдостеронового механизма задержки натрия и антидиуретического механизма задержки воды в организме.

Определенное значение в механизме задержки воды и натрия при нефротическом синдроме может иметь повышение чувствительности почечной ткани к альдостерону и антидиуретическому гормону

*Отеки при гломерулонефрите.* В патогенезе отеков при хроническом гломерулонефрите большое значение имеет снижение клубочковой фильтрации, что уже само по себе может вести к задержке воды и солей в организме. Кроме того, в крови больных гломерулонефритом нередко отмечается повышенная концентрация альдостерона и АДГ. Считается, что гиперсекреция альдостерона обусловлена нарушением внутривисцеральной гемодинамики с последующим включением ренин- и ангиотензиновой системы. Образующиеся из ангиотензиногена крови под воздействием ренина через ряд промежуточных продуктов ангиотензины-II и III активируют секрецию альдостерона в надпочечниках, чувствительность которых к стимулирующему эффекту ангиотензина-III может повышаться.

Таким образом, мобилизуется альдостероновый механизм задержки натрия в организме. Гипернатриемия (усугубляющаяся сниженной фильтрацией электролитов в почечных клубочках) через осморцепторы активирует секрецию АДГ, что сопровождается повышением не только реабсорбции воды в дистальных отделах почечных канальцев и собирательных трубочках, но и проницаемости обширной части капиллярной системы организма - «генерализованный капиллярит».

Имеются сведения и о повышении активности плазменного калликреина у больных с гломерулонефритом, что также ведет к увеличению сосудистой проницаемости. Отличительной особенностью отеков при гломерулонефритах является высокое содержание белка в межтканевой жидкости и повышенная гидрофильность соединительной ткани, возникающая под воздействием альдостерона, АДГ и других гормонов, а также биологически активных веществ, выделяемых почками

## **8. Особенности патогенеза печеночного, кахектического, нейрогенного, воспалительного и аллергического отеков.**

Асцит и отек при циррозе печени. При циррозе печени, наряду с местным скоплением жидкости в брюшной полости (асцитом), имеет место скопление ее в тканях и межтканевых пространствах организма (печеночные отеки). Первичным моментом возникновения асцита при циррозе печени является затруднение внутривисцерального кровообращения с последующим повышением гидростатического давления в системе воротной вены. Постепенно скапливающаяся внутри брюшной полости жидкость повышает внутрибрюшное давление до такой степени, что оно противодействует выходу жидкости из сосудов в полость и затрудняет дальнейшее развитие асцита. Онкотическое давление крови при этом не понижается до тех пор, пока не нарушается функция печени синтезировать белки. Однако как только это произойдет, асцит и отек развиваются значительно быстрее. Содержание белков в асцитической жидкости обычно очень низкое. С повышением гидростатического давления в области воротной вены резко усиливается лимфоток в печени. При развитии асцита трансудация жидкости превосходит транспортную емкость лимфатических путей (развивается динамическая лимфатическая недостаточность).

Важная роль в механизме развития отеков при циррозе печени отводится активной задержке натрия в организме. Отмечено, что концентрация натрия в слюне и поте при асците низкая, а концентрация калия высокая. С мочой выделяется большое количество

альдостерона. Все это указывает на повышение секреции альдостерона и недостаточную инактивацию его в печени с последующей задержкой натрия.

При нарушении способности печени синтезировать альбумины понижается онкотическое давление крови вследствие развивающейся гипоальбуминемии и к перечисленным выше факторам, участвующим в механизме развития отека, присоединяется еще онкотический.

Нейрогенные отеки. В механизме развития любого вида отека нарушение нервно-гуморальной регуляции водно-электролитного баланса всегда имеет место. Однако при некоторых видах отеков роль нервной системы выступает наиболее ярко и непосредственно. Такие отеки называют нейрогенными. В их происхождении важную роль играют повышение проницаемости сосудистых стенок и нарушение обменных процессов в повреждаемых тканях. Так, например, развиваются отеки конечностей при сиригомиелии (образование полостей в сером веществе спинного мозга) и сухотке спинного мозга (поражение задних рогов и столбов спинного мозга). Невралгия тройничного нерва нередко сопровождается развитием отека лица. К неврогенным относятся отеки кожи при истерии, контузионные отеки и др.

Велика роль нервной системы и в развитии различных форм отека. Г. Квинке (немецкий врач-терапевт, описавший в 1882 г. острый локальный ангионевротический отек). Различают аллергический и неаллергический (наследственный, связанный с дефицитом ингибиторов протеаз, и в частности С<sub>j</sub>-эстеразы) отеки Квинке. Чаще эти отеки развиваются на лице и в глотке, но могут затрагивать и внутренние органы (пищевод, желудок, кишечник, матку и даже сердце).

## **9. Принципы патогенетической терапии отеков.**

Важнейшими звеньями терапии водно-электролитных нарушений являются: 1) восстановление и поддержание нормального объема циркулирующей крови и других водных пространств организма; 2) ликвидация наиболее опасных нарушений баланса электролитов и сдвигов кислотно-щелочного состояния; 3) восстановление и поддержание диуреза на уровне, обеспечивающем баланс воды и электролитов в организме; 4) обеспечение нормального распределения жидкостных объемов и электролитов по секторам. Осмысленное осуществление перечисленных мероприятий невозможно без установления причин развития водно-электролитных нарушений, правильной интерпретации клинических симптомов и данных лабораторных исследований.

Важное место в коррекции водно-электролитных нарушений принадлежит инфузионной терапии (метод лечения, направленный на восстановление и поддержание нормального объема и электролитного состава жидких сред организма), медикаментозной терапии тех патологических состояний, которые привели к нарушению водно-электролитного обмена, и соответствующей диетотерапии

## **Ситуационные задачи**

### **Задача 1.**

При осмотре поступившего в клинику больного 32 лет — наряду с другими признаками нездоровья — выявлено явное увеличение массы тела: при росте 168 см он весил 84,5 кг. Лицо одутловатое, веки набухшие, глазные щели сужены. Кожа имеет бледный оттенок, при надавливании в области тыльной поверхности стоп и на голенях долгое время остаётся чёткий отпечаток.

Больной отмечает, что к вечеру обувь становится тесной. При исследовании основных показателей функции системы кровообращения, кроме незначительной артериальной гипотензии, существенных нарушений не отмечено, хотя границы сердца слегка увеличены. Суточный диурез в пределах нормы.

### **Вопросы:**

1. Чем может быть обусловлено увеличение веса больного?



2. Есть ли в данном случае основания говорить о нарушении водно-электролитного обмена?
3. О каком типе отёка можно думать в данном случае?
4. Какие дополнительные данные необходимы для уточнения вида отёка и его патогенеза?
5. С учётом всех данных определите тип отёка.
6. В какой форме и в каком водном секторе организма скапливается жидкость при этом типе отёков?

## Задача 2

Выполняется операция с применением аппарата искусственного кровообращения, получены следующие показатели:

pH	7,34
pCO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	37
SB (мэкв/л)	14
BB(мэкв/л)	29
BE(мэкв/л)	-12

## Вопрос

Определите тип расстройства КЩР, назовите возможные механизмы их развития.

## Занятие 4 по теме: «Патология углеводного обмена»

Цель: Изучить механизмы нарушения углеводного обмена.

Часть 1-(2 часа)

### Вопросы для обсуждения

1. Этиология нарушений углеводного обмена.
2. Нарушение поступления, переваривания и всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте.
3. Нарушение синтеза и расщепления гликогена в организме. Гликогенозы.
4. Нарушение межклеточного обмена углеводов.
5. Гипогликемические состояния, их виды и механизмы.
6. Виды гипергликемических состояний. Механизмы и патогенетическое значение гипергликемии при сахарном диабете.
7. Этиология и патогенез сахарного диабета. Метаболические изменения при сахарном диабете.
8. Отдаленные последствия сахарного диабета, механизмы их развития.
9. Диабетические комы (кетоацидотическая, гиперосмолярная, лактацидотическая), их патогенетические особенности.
10. Принципы патогенетической терапии сахарного диабета.

Часть 2 –(1,5 часа)

Цель части 2: Изучить механизмы развития и патогенетическое значение гипер- и гипогликемических состояний.

### Опыт: Инсулиновая гипогликемия у мышей.

*Методика:* Трем голодавшим в течение суток мышам массой 20г ввести подкожно по 0,25—0,5 единиц инсулина в 0,1 мл физиологического раствора. Одной из мышей сразу же ввести внутривенно 1 мл 10% раствора глюкозы. С помощью глюкометра определить уровень сахара в крови у всех животных. Всех мышей пометить и поместить под стеклянные воронки или в эксикатор. Через 30—60 мин у мышей, которым вводился инсулин без глюкозы повторно определить уровень глюкозы в крови, у животных

появляются симптомы гипогликемической комы: необычная поза, тахикардия, брадикардия, судороги. Эти явления легко снимаются внутривенным или подкожным введением 10% р-ра глюкозы. В противном случае мышца, не получившая глюкозы, может погибнуть.

На основании полученных результатов экспериментов сделать выводы о значении нарушений углеводного обмена в жизнедеятельности организма.

### **8. Этиология нарушений углеводного обмена.**

Нарушение углеводного обмена развивается при расстройстве любого из трех его главных этапов:

1. Нарушение расщепления и всасывания углеводов в пищеварительном тракте при:

- 1) воспалении слизистой тонкого кишечника;
- 2) действии токсинов, блокирующих процесс фосфорилирования и дефосфорилирования (флоридзин, монойодацетат);
- 3) недостатке ионов  $\text{Na}^+$ , например, при гипофункции коры надпочечников;
- 4) нарушении кровоснабжения кишечной стенки;
- 5) врожденной недостаточности лактазы.

2. Нарушение синтеза и распада гликогена в печени вследствие:

а) снижение синтеза гликогена происходит при поражении гепатоцитов (гепатиты, отравление фосфором, четыреххлористым углеродом и др.); гипоксии, когда дефицит кислорода неизбежно приводит к существенному снижению эффективности образования АТФ, необходимого для синтетических процессов; снижении тонуса парасимпатической нервной системы; гиповитаминозах В1 и С; эндокринных заболеваниях - сахарном диабете, тиреотоксикозе, недостаточности надпочечников (болезнь Аддисона);

б) усиление распада гликогена (гликогенолиза) в печени происходит при возбуждении центральной нервной системы, активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, также при повышении продукции гормонов - стимуляторов гликогенолиза (адреналина, глюкагона, тироксина и соматотропного гормона) и при интенсивной мышечной работе, что обуславливается увеличением потребления глюкозы мышцами, а также при шоке, лихорадке, эмоциональных нагрузках.

в) уменьшение распада гликогена происходит при болезнях патологического депонирования гликогена – гликогенозах.

3. Нарушение межклеточного обмена углеводов при:

- гипоксии;
- нарушении функции печени;
- гиповитаминозе В<sub>2</sub> (тиамин)

4. Потребления углеводов клетками органов.

### **9. Нарушение поступления, переваривания и всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте.**

Гидролиз гликогена и крахмала пищи начинается в ротовой полости под влиянием а-амилазы слюны. Моносахариды способны всасываться уже в ротовой полости. В желудке нет ферментов, осуществляющих гидролиз углеводов. В полости двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки под влиянием а-амилазы сока поджелудочной железы они гидролизуются до декстринов и мальтозы (полостное переваривание). На поверхности микроворсинок энтероцитов локализованы ферменты сахаразы, мальтаза, лактаза, изомальтаза и другие, расщепляющие декстрины и дисахариды до моносахаров (пристеночное пищеварение).

Всасываются углеводы в виде моносахаров. При врожденном или приобретенном недостатке одного или нескольких ферментов гидролиза дисахаридов развивается дисахаридазная недостаточность. Дисахариды блокируют места всасывания

моносахаридов, поэтому всасывание моносахаридов нарушается. У детей при лактазной недостаточности развивается гипотрофия. Непереваренная лактоза поступает в толстую кишку, где расщепляется бактериями до органических кислот (молочная, уксусная). Повышение лактозы и органических кислот нарушает осмолярность в просвете кишки, нарастает секреция жидкости, объем химуса, увеличивается моторика кишечника, развивается осмотическая диарея. В то же время ионы водорода, образующиеся при расщеплении органических кислот, способны поступать в кровоток (ацидоз). В удаление избытка ионов  $H^+$  включаются легкие, состояние проявляется увеличением концентрации водорода в конденсатах выдыхаемого воздуха.

Скорость всасывания отдельных моносахаров в тонкой кишке различна. Глюкоза и галактоза всасываются быстрее других моносахаридов. Для глюкозы очевидно существует пассивная диффузия, облегченный транспорт и активный перенос за счет энергии, освобождающейся при гидролизе АТФ. Поэтому глюкоза практически вся всасывается достаточно быстро. Другие сахара, такие как манноза, ксилоза, арабиноза всасываются только пассивной диффузией. На всасывание углеводов влияет функциональное состояние пищеварительного тракта, состав пищевых веществ, витамины, микроэлементы и т.д. Всасывание глюкозы резко уменьшается при нарушении ее фосфорилирования в клетках кишечной стенки. В основе данного нарушения лежит недостаточность фермента гексокиназы, развивающаяся при тяжелых воспалительных процессах в кишечнике, отравлении некоторыми ядами — флоридзином, моноиодацетатом. При уменьшении всасывания углеводов (мальабсорбции) возникает гипогликемия и уменьшается масса тела, так как на синтез глюкозы путем глюконеогенеза расходуются жиры и белки. В кишечнике нерасщепленные углеводы метаболизируются бактериями, что приводит к осмотической диарее.

#### ***10. Нарушение синтеза и расщепления гликогена в организме. Гликогенозы.***

Гликоген является депонированной формой глюкозы и не обладает осмотическим эффектом.

Снижение синтеза гликогена наблюдается при тяжелом поражении печеночных клеток, например при гепатитах, когда нарушается их глико-генообразовательная функция. Синтез гликогена снижается при гипоксии, так как в условиях гипоксии уменьшается образование АТФ, необходимой для синтеза гликогена.

Усиление распада гликогена (гликогенолиз) происходит при стрессе, эмоциональном напряжении (активации симпатических нервных путей), тяжелой мышечной работе, голодании, повышении активности контринсулярных гормонов (глюкагон, адреналин, и др.), стимулирующих гликогенолиз, диабетическом кетоацидозе.

При уменьшении в организме гликогена наблюдается гипогликемия, а энергетический обмен обеспечивается за счет жирового и белкового обмена (глюконеогенез). В результате развиваются накопление кетоновых тел, кетоацидоз, интоксикация и потеря пластического материала клетками.

Значительное усиление синтеза гликогена ведет к его избыточному накоплению в органах и тканях и их повреждению. Это происходит при гликогенозах (гликогенной болезни), в основе которых лежит врожденный дефицит ферментов, катализирующих распад или синтез гликогена. Гликогенозы наследуются по аутосомно-рецессивному типу и, как правило, проявляются вскоре после рождения. Описано 12 типов гликогенозов, но часть из них наблюдается очень редко. Чаще всего встречаются следующие типы:

Гликогеноз I типа (болезнь фон Гирке) - врожденный дефицит в печени и почках фермента глюкозо-6-фосфатазы, который отщепляет свободную глюкозу от глюкозо-6-фосфата, что делает возможным ее трансмембранный переход из клеток печени и почек в кровь. При недостаточности глюкозо-6-фосфатазы в клетках печени и почек (особенно в ядре клеток) накапливается гликоген. Печень и почки увеличиваются в размере. Развивается гипогликемия. Больные вынуждены очень часто принимать пищу. В крови

возрастает содержание молочной кислоты, в которую при дефиците глюкозо-6-фосфатазы усиленно переходит глюкозо-6-фосфат. Развивается метаболический ацидоз. Больные дети отстают в физическом развитии и, как правило, рано умирают от интерферентных заболеваний или от ацидотической комы.

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе) составляет 10% от всех гликогенозов, наблюдается при врожденном дефиците кислой  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы. Этот фермент содержится в лизосомах. Он отщепляет глюкозные остатки от молекул гликогена и расщепляет мальтозу. В лизосомах клеток различных тканей и органов накапливается гликоген, который оттесняет цитоплазму, заполняет всю клетку и разрушает ее. Симптомы гликогеноза появляются через несколько суток или недель после рождения. Отложение гликогена в языке ведет к его увеличению, в диафрагме — к нарушению дыхания и т.д. Ведущим симптомом является увеличение сердца (кардиомегалия) вследствие отложения в нем гликогена. Эта форма гликогеноза наиболее злокачественная и больные дети рано умирают от сердечной недостаточности, но может быть диагностирована путем амниоцентеза в пренатальном периоде.

Гликогеноз III типа (болезнь Форбса-Кори) возникает при полной или частичной недостаточности фермента амило-1,6-глюкозидазы, его проявления (гипогликемия, мышечная слабость, кетоз) напоминают гликогеноз I типа. Однако прогноз благоприятный, так как в пубертатном периоде развитие болезни замедляется. Данное заболевание составляет 1А всех случаев гликогенозов, протекающих с гепатомегалией.

Гликогеноз IV типа (болезнь Андерсена) — диффузный гликогеноз с циррозом печени. В его основе лежит врожденный дефицит фермента D-1,4-галактозил- $\alpha$ -глюкозил-трансферазы, обеспечивающего ветвление гликогена. В печени, селезенке и других тканях накапливается измененный гликоген — с малым числом точек ветвления. Функция органов, в особенности печени, нарушается. Признаки гликогеноза проявляются вскоре после рождения. Развиваются цирроз печени и желтуха, выражена гипогликемия. Больные дети обычно погибают на первом году жизни, так как в отличие от выше описанных гликогенозов практически не поддается лечению.

Указанные виды гликогенозов развиваются либо с нарушением структуры гликогена (III, IV типы), либо без таковой (I, II типы). Кроме приведенных, описаны более редкие, а также смешанные формы гликогенозов - V тип-болезнь Марк-Ардль (дефект-мышечной фосфорилазы - отложение гликогена в мышцах, судороги при физической нагрузке), VI-Геру (Херса) (фосфорилазы печени - гипогликемия, но легче чем при болезни Гирке).

В настоящее время доминирует классификация гликогенозов по патогенезу. В ней их делят на: печеночные, мышечные и смешанные формы.

### ***11. Нарушение межуточного обмена углеводов.***

Нарушение межуточного обмена углеводов развивается при:

- гипоксии (недостаточности кровообращения, дыхания, анемии), в тканях преобладает анаэробный путь окисления углеводов, накапливается пировиноградная и молочная кислоты, содержание последней возрастает в несколько раз. Молочная кислота ускоряет диссоциацию оксигемоглобина, расширяет коронарные сосуды, т.е. оказывает при гипоксии определенное компенсаторное влияние. Длительно существующий избыток лактата действует отрицательно - развивается тканевый ацидоз.
- в результате нарушения функции печени, где в норме часть молочной кислоты ресинтезирует в глюкозу и гликоген, развивается гиперлактацидемия и ацидоз.
- при гиповитаминозе В нарушается декарбоксилирование пировиноградной кислоты и ее окисление с помощью ацетилкоэнзима А, так как витамин В1 (тиамин) в результате фосфорилирования превращается в кокарбоксылазу, которая является протетической группой ферментов, участвующих в углеводном обмене. В результате углеводы в тканях не могут стать источником энергии, а также превращаться в другие вещества (липиды,

стероиды, ацетил холин). Из-за утраты транскетолазы угнетается пентозный цикл. Дефицит  $\gamma$ -кетоглутарат-дегидрогеназы приводит через накопление  $\gamma$ -кетоглутаровой кислоты к прекращению образования макроэргических соединений и к нарушению передачи нервных импульсов.

## **12. Гипогликемические состояния, их виды и механизмы.**

Гипогликемия — снижение концентрации глюкозы в цельной крови ниже 3,3 ммоль/л (в лаб диагностике уменьшение до 2,2 ммоль/л и меньше). Общими причинами гипогликемии являются недостаточное поступление глюкозы в кровь, ускоренное ее выведение из крови, комбинация этих факторов. Она требует безотлагательного лечения.

Различают:

*Физиологическую гипогликемию* - у здоровых людей при усиленной мышечной работе, приводящей к значительному потреблению глюкозы как источника энергии.

*Неонатальную гипогликемию* у новорожденных (масса ниже 2500 г) и часто наблюдается у младшего из родившихся близнецов. Гипогликемия развивается в течение нескольких суток или часов после рождения, так как у новорожденных еще несовершенны механизмы регуляции углеводного обмена и теплопродукции. У ребенка в период голодания и переохлаждения после рождения резко возрастает гликогенолиз, в результате чего запас гликогена в печени уменьшается. Гипогликемия может быть значительной, когда уровень глюкозы в крови снижается до 1 ммоль/л и ниже, сопровождается тремором, цианозом, возбуждением, иногда судорогами. Неонатальная гипогликемия может привести к тяжелым отдаленным последствиям: отставанию в интеллектуальном развитии, атрофии зрительного нерва, снижению остроты зрения.

*Патологическая гипогликемия* является следствием следующих расстройств:

- передозировки инсулина при лечении сахарного диабета;
- повышенной продукции инсулина при гиперфункции инсулярного аппарата поджелудочной железы (гиперплазия, инсулинома);
- недостаточности продукции гормонов, способствующих катаболизму углеводов: СТГ, тироксина, адреналина, глюкокортикоидов и др.;
- недостаточном расщеплении гликогена при гликогенозах;
- мобилизации большого количества гликогена из печени (длительная физическая работа), невосполняющаяся алиментарно;
- поражении клеток печени (острые и хронические гепатиты);
- нарушении всасывания углеводов в кишечнике.

Патофизиологические причины гипогликемии могут быть представлены в виде таблицы 2:

При уровне сахара в крови ниже 3—4 ммоль/л развиваются тахикардия, тремор рук, обусловленные компенсаторной гиперпродукцией адреналина, чувство голода (возбуждение вентролатеральных ядер гипоталамуса, связанное с низким уровнем глюкозы в крови), появляются симптомы поражения нервной системы: слабость, раздражительность, повышенная возбудимость, чувство страха. При нарастающей гипогликемии к этим симптомам присоединяется снижение чувствительности. Иногда появляются галлюцинации. При гипогликемии резко понижается потребление мозгом кислорода, поэтому продолжительные и часто повторяющиеся периоды гипогликемии приводят к необратимым изменениям в нервных клетках. Сначала нарушаются функции коры головного мозга, а затем и среднего мозга (церебральная гипогликемия).

Падение концентрации глюкозы в крови ниже 2,5 ммоль/л резко нарушает деятельность НДС. Снижение окислительных процессов и нарушение обмена веществ в головном мозге приводят к потере сосудистого тонуса, расширению сосудов микроциркуляторного русла, увеличению их проницаемости, отеку мозга. Возникают судороги типа эпилептических. Может развиваться гипогликемическая кома. Судороги имеют определенное компенсаторное значение, так как способствуют расщеплению гликогена мышц. При этом из образовавшейся молочной кислоты в печени синтезируется глюкоза и уровень сахара в крови возрастает.

Таблица 1

ГИПОГЛИКЕМИЯ	
Причины	Клинические признаки
Реактивная гипогликемия. Вызванная лекарственными препаратами:	Острая гипогликемия. Симптомы из-за нейрогликопении:
Инсулин. Сульфонилмочевинные препараты Гипогликемия после еды:	Слабость, голод, затуманенное сознание.
После операции на желудке Эссенциальная (идиопатическая) Начало сахарного диабета («ранний диабет») Алкоголь- индуцированная Врожденные метаболические нарушения	Обмороки, атаксия, головокружение, галлюцинации, парастезии
Галактоземия, врожденная непереносимость фруктозы Гипогликемия в состоянии натошак Заболевания печени и почек (редко) Эндокринные заболевания Недостаточность надпочечников Повреждение на уровне гипоталамуса Недостаточность АКГГ или глюкокортикоидов Врожденные метаболические заболевания:	Гемипарезы, конвульсии, кома. Симптомы из-за симпатической стимуляции. Сердцебиение и тахикардия, профузная рвота, понос, прилив крови к лицу, тремор
Болезнь накопления гликогена I типа (Гирке) Гиперинсулинизм: Инсулинома. Незидиобластоз Голодание при алкоголизме	Боязливость, ощущение страха. Хроническая гипогликемия. Изменение личности. Потеря памяти. Психоз. Деменция.
Различные формы гипогликемии новорожденных	
Септицемия	

### ***13. Виды гипергликемических состояний. Механизмы и патогенетическое значение гипергликемии при сахарном диабете.***

Гипергликемия — повышение концентрации глюкозы в крови выше 5,5 ммоль/л. Выделяют следующие виды:

Физиологические гипергликемии, которые имеют приспособительное значение, обеспечивают доставку тканям легко утилизируемого энергетического материала:

Алиментарную гипергликемию появляется после приема большого количества легко усвояемых углеводов (сахар, конфеты; мучные изделия и др.), при этом из кишечника быстро всасывается большое количество глюкозы, превышающее возможности печени и других тканей ассимилировать ее;

Эмоциональную гипергликемию развивается при волнениях, эмоциональном возбуждении, сильной боли. Процесс возбуждения из коры головного мозга иррадирует на подкорковую область. Импульсы по симпатическим путям идут к печени, где усиливают гликогенолиз и тормозят липогенез;

Гипергликемию растормаживаема (при эфирном, морфинном наркозе).

Патологические гипергликемии, которые возникают при стойком нарушении того или иного звена регуляции углеводного обмена:

Непрощенную гипергликемию или судорожную (эпилептические припадки и столбняк);

Гормональную гипергликемию, обусловлена гиперпродукцией контринсулярных гормонов. При глюкагономе — опухоли из клеток Лангерганса, возрастает продукция глюкагона, при болезни и синдроме Иценко—Кушинга — глюкокортикоидов; при феохромоцитоме — адреналина. Избыток этих гормонов через механизмы, описанные

выше, приводит к повышению концентрации глюкозы в крови, несмотря на нормальный или даже увеличенный уровень инсулина.

Гипергликемию при недостаточности инсулина, она является наиболее выраженной и стойкой. Может сопровождаться определенными симптомами - сухостью во рту, жаждой, полиурией, похуданием и сопровождать явный сахарный диабет любого типа.

### **7 Этиология и патогенез сахарного диабета. Метаболические изменения при сахарном диабете.**

Сахарный диабет (греч. *diabaio* — прохожу сквозь) по определению Международного Экспертного Комитета по диагностике и классификации сахарного диабета в 1997 г.-это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Термин «диабет» введен в литературу Аретием Каппадокий-ским (ок. 20г. н.э.), «сахарный диабет» — Томасом Уиллисом (1679). Занимает первое место среди эндокринной патологии, третье место как причина смерти (после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний), которая может наступить из-за острых (кома) или поздних осложнений диабета.

Выделяют следующие формы сахарного диабета:

*Первичный:*

- сахарный диабет I типа-абсолютный дефицит секреции инсулина, из-за деструкции р-клеток поджелудочной железы, в котором выделяют иммуноопосредованный раньше инсулинзависимый диабет (ГОД) и идиопатический (этиология неизвестна, но чаще африканцы и азиаты)

- сахарный диабет II типа - от преобладающей инсулин резистентности с относительным инсулин дефицитом до дефекта секреции инсулина с инсулин-резистентностью раньше называли инсулиннезависимый диабет (ИНЗД).

- Симптоматический*, или *вторичный* диабет, сопровождающий эндокринные заболевания — акромегалию, болезнь Иценко—Кушинга, заболевания поджелудочной железы — панкреатиты, болезни печени и др. (таб.3);

- диабет беременных (выявленный впервые при беременности).

*Этиология сахарного диабета.*

В основе Г и II лежат разные варианты генетической предрасположенности. У больных, страдающих I, чаще всего выявляются следующие «диабето-генные» гены системы главного комплекса гистосовместимости (HLA), расположенного на 6-й хромосоме: B8, B15, Dw3, DRw3, Dw4, DRw4. Наличие у обследуемых одного из этих генов в 2—3 раза увеличивает вероятность заболевания, а их сочетание — в 8—10 раз.

Таблица 2

#### **ПРИЧИНЫ ВТОРИЧНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

Нарушение функции поджелудочной железы	Хронический панкреатит (алкогольный, тропический и т.д.)
	Фиброз
	Рак
Болезни печени	Цирроз
	хронический активный гепатит
Болезни эндокринных желез	акромегалия синдром Кушинга
	Тиреотоксикоз
	Глюкагонома
	Феохромацитома
	Синдром Конна

.	Гиперандрогенемия
Гемохроматозы	
Лекарственный — индуцированный:	Кортикостероидами
	Оральными контрацептивами
	Тиазидовыми диуретиками и diaзоксидом
	Вакором и др. препаратами, токсически действующими на поджелудочную железу
	Циклоспорином А
	Пентамидином
Генетические нарушения	

В результате такого, возможно, поли генного и рецессивного наследования детерминируется предрасположенность р -клеток поджелудочной железы к повреждению. В этиологии I имеют значение вирусы эпидемического паротита, кори, врожденной краснухи, аденовирусы, вирусы Коксаки, вирусы осповакцинации. Возможно также, что вирусповреждающему действию предшествует повреждение мембраны  $\beta$ -клеток различными химическими веществами в субпороговых концентрациях. Полагают, что эти вирусы инициируют повреждение р -клеток у лиц с генетической предрасположенностью к такому повреждению. Развивается инсулит, который является морфологическим отражением аутоиммунных процессов. Повреждающим эффектом обладают моноциты и макрофаги, цитотоксические Т-лимфоциты, К- и НК-клетки, цитотоксические антитела, относящиеся к IgG-классу, а также цитокины — интерлейкин-1, фактор некроза опухолей  $\alpha$ ,  $\gamma$ -интерферон. В результате длительного деструктивного процесса к моменту полной клинической картины 85—90 %  $\beta$  -клеток уже разрушены, что приводит к абсолютной недостаточности выработки инсулина.

В 80-х годах Джйзелбарт сформулировал концепцию стадийности течения I типа СД, как хронического аутоиммунного заболевания. Он выделил следующие стадии:

1. Стадия генетической предрасположенности;
2. Провоцирующее событие;
3. Стадия явных иммунологических аномалий (от 2-3 мес. до 2-3 лет);
4. Стадия латентного диабета (клинических и лабораторных симптомов гипергликемии вне нагрузочных проб нет);
5. Явный диабет;
6. Терминальный диабет.

Для II характерен аутосомно-доминантный тип наследования, причем этот тип диабета не имеет характерного сочетания с системой генов главного комплекса гистосовместимости. Имеются данные о локализации «диабетогенных» генов в 11 хромосоме. Генетическая предрасположенность при II типе играет более значительную роль, чем при I. Переедание и связанное с ним ожирение являются внешними и основными провоцирующими факторами, способствующими развитию II. Избыточное потребление пищи приводит к гиперсекреции инсулина, что способствует липогенезу и ожирению и со. временем может вызвать декомпенсацию Р -клеток. Полагают, что II обусловлен недостаточным сахаропонижающим эффектом биологически активного инсулина из-за генетического дефекта в пострецепторном аппарате инсулинзависимых тканей.

Инсулиновая недостаточность может возникнуть при повышенном образовании комплексов инсулина с белками крови. Эта форма инсулина активна в основном в отношении жировой ткани, способствуя поглощению глюкозы жировой тканью. Инсулиновая недостаточность возможна вследствие повышенной активности ферментов, расщепляющих инсулин и образующихся в печени к началу пубертатного периода. К их



чрезмерной активности может вести избыток СТГ, глюкокортикоидов, дефицит  $Cu^{2+}$  и  $Zn^{2+}$ . При этом разрушается много инсулина.

К недостаточности инсулина могут привести хронические воспалительные процессы, при которых в кровь поступают многочисленные протеолитические ферменты, разрушающие инсулин. К разрушению инсулина ведет образование аутоантител против него.

По терминологии отдельных авторов, эти формы инсулиновой недостаточности обозначают как «внепанкреатическая» недостаточность инсулина, однако и в этих случаях гипергликемия может вызвать перенапряжение  $\beta$ -клеток и способствовать развитию панкреатической недостаточности инсулина.

Некоторые характеристики сахарного диабета I и II типа представлены в табл.3

Таблица 3

ОСНОВНЫЕ ПРИЗНАКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА I и II ТИПОВ		
Признак	I тип (ИЗСД)	II тип (ИНСД)
Преобладание	0.2-0,5 %, оба пола поражаются одинаково	2— 4 %, женщины болеют чаще мужчин
Возраст возникновения болезни	Дети, молодые люди	Взрослые люди, старики
Развитие симптомов	Острое	Постепенное
Телосложение	Худые	Часто ожирение
Потеря веса при заболевании	как правило происходит	Похудение очень редко
Запах кетонов изо рта	Бывает часто	Обычно запаха нет
Моча	Глюкоза и ацетон	Глюкоза
Концентрация инсулина в плазме	Низкая или не определяется	Часто нормальная; может быть повышенной
Антитела к островковым	Присутствуют	Отсутствуют
Наследственность	Поражено <10% родственников I степени родства, конкордантность среди идентичных близ-	Поражено >20% родственников I степени родства, конкордантность среди близнецов 90-100 %
Ассоциация с HLA	B8, B15, Dw3, Dw4, DR3, R4	нет ассоциации
Лечение (основное)	Инсулин	Диета, сульфонилмочевинные препараты

Патогенез сахарного диабета. Диабет ставится при превышении уровня глюкозы в сыворотке натощак более 7,8 ммоль/л (крови >6,7 ммоль/л) кдл пр; случайном определении - более 11,1 ммоль/л.

Абсолютный или относительный дефицит инсулина приводит к энергетическому голоданию мышечной и жировой тканей. Компенсаторно усиливается секреция контринсулярных гормонов, в частности глужагона. Вместе с дефицитом инсулина это приводит к расстройствам углеводного, жирового и белкового обмена, водно-электролитного и кислотно-основного баланса.

Углеводный обмен. В гепатоцитах, миоцитах и липоцитах снижается активность глюкокиназы — уменьшается синтез и увеличивается распад гликогена; усиливается глюконеогенез, повышается активность глюкозо-6-фосфатазы, увеличивается поступление глюкозы в кровь. В мышцах уменьшается образование и усиливается распад гликогена, увеличивается поступление молочной кислоты в кровь; уменьшается синтез и усиливается распад белка, увеличивается выход аминокислот в кровь. Из за нарушения GluT 4

(транспортный белок) нарушается диффузия глюкозы в жировую и мышечную ткани после еды (I тип). Тормозятся пентозофосфатный путь окисления глюкозы и образование НАДФ+. Нарушается работа цикла Кребса, окислительное фосфорилирование и возникает дефицит АТФ. Развиваются гипергликемия, аминоацидемия и лактацидемия (молочнокислый ацидоз).

Белковый обмен. Из-за недостаточности инсулина снижается синтез белка (нарушается сборка рибосом, снижается транспорт аминокислот в клетки (особенно, валина, лейцина, изолейцина), уменьшается синтез ДНК, РНК и митохондриальная активность ряда клеток). Преобладают процессы распада белка, особенно в мышцах, что сопровождается увеличением аминокислот. К<sup>+</sup> и мочевины в крови и моче и отрицательным азотистым балансом. Клинически проявляется падением массы тела (I тип), понижением пластического, в том числе регенераторного, потенциала организма, развиваются вторичные иммунодефициты и феномен «ленивых фагоцитов».

Жировой обмен. В жировой ткани уменьшается синтез триглицеридов и усиливается липолиз, при этом в крови повышается концентрация свободных жирных кислот (СЖК), снижается масса тела (I тип). В печени увеличивается содержание СЖК, меньшая часть которых используется на синтез триглицеридов и вызывает жировую инфильтрацию печени. Большая часть СЖК в отсутствие инсулина окисляется в печени только до ацетил-КоА, из которого затем в условиях задержки ресинтеза жирных кислот из-за дефицита НАДФ<sup>+</sup> и подавления цикла Кребса образуются кетоновые тела — ацетоуксусная и β-оксимасляная кислоты и ацетон. Появляется гиперкетонемия до 5—7 ммоль/л, кетонурия — 140 мг/сут (норма — 10—30 мг/сут). Гиперлипидемия приводит к угнетению использования мышцами глюкозы, а, следовательно, способствует накоплению глюкозы в крови. Избыток ацетоуксусной кислоты идет на синтез холестерина, развивается гиперхолестеринемия. В этих условиях в печени усиливается синтез ЛПОНП и ЛПНП.

#### ***14. Отдаленные последствия сахарного диабета, механизмы их развития.***

К осложнениям диабета относятся микроангиопатия (ретинопатия и нефропатия), макроангиопатия; нейропатия; катаракта.

Патогенез микроангиопатии, нейропатии и катаракты. При длительной гипергликемии развивается гликирование белков организма. Глюкоза включается в гемоглобин, белки сыворотки крови, клеточных мембран, ЛПНП, периферических нервов, коллагена, эластина и хрусталика, что приводит к нарушению функции клеток и способствует образованию аутоантител и иммунных комплексов к измененным белкам. Кроме этого, нарушается функция инсулиннезависимых клеток. Глюкоза пропорционально своей концентрации поступает в эти клетки, где, не подвергаясь фосфорилированию, превращается под влиянием фермента альдозо-редуктазы в циклический спирт—сорбит.

Сброс глюкозы на сорбитол способствует «осмотическому» повреждению клеток, накопление фруктозы способно вызвать активное гликирование внутриклеточных белков.

Накопление избыточного количества сорбитола в клетках нервной системы, хрусталика, поджелудочной железы, почек, стенках сосудов, перипитах сетчатки увеличивает осмотическое давление, вызывая клеточный отек, и создает условия для нарушения функции клеток различных органов и тканей, способствуя нарушению микроциркуляции

Наиболее часто встречающиеся микроангиопатии — диабетическая ретинопатия и нефропатия.

Патогенез макроангиопатий. Макроангиопатия характеризуется образованием на интима артерий крупного и среднего калибра атеросклеротических бляшек, которые могут кальцифицироваться и изъязвляться, способствуя локальному тромбообразованию, окклюзии просвета сосуда с развитием инфаркта миокарда, нарушений мозгового

кровообращения, сухой гангрены нижних конечностей. В основе этих нарушений лежит более раннее развитие атеросклероза у больных диабетом. Диабет может ускорить этот процесс в 2-3 раза по крайней мере тремя путями:

- \* под действием избыточного количества гормона роста может усиливаться пролиферация гладкомышечных клеток артерий;

- \* повышенный синтез тромбксана способствует адгезии тромбоцитов и выделению митогена;

- \* при диабете как одно из проявлений характерной липемии повышен уровень ЛПОНП и ЛПНП, и снижено содержание ЛПВП.

Около 90% больных СД погибают непосредственно в результате сердечно-сосудистых патологий. При чем для больных СД I типа более характерны микроангиопатии, для больных СД II типа - макроангиопатии.

### ***15. Диабетические комы (кетацидотическая, гиперосмолярная, лактацидотическая), их патогенетические особенности.***

Диабетическая кома — особенно тяжелое проявление диабета. Для комы характерны глубокое угнетение функций ЦНС, потеря сознания, исчезновение рефлексов, падение артериального давления, появление периодического дыхания типа Куссмауля, резкое снижение тургора кожных покровов, мягкие глазные яблоки, запах ацетона изо рта.

Ее развитию могут способствовать разные механизмы; основные формы диабетической комы: кетацидотическая, гиперосмолярная, лактацидотическая.

Патогенез кетацидотической комы. В основе патогенеза комы — недостаток инсулина и гиперсекреция контринсулярных гормонов, особенно, глюкагона и катехоламинов. В результате глюконеогенеза и гликогенолиза при диабетическом кетацидозе резко возрастает выделение печенью глюкозы. Происходит массивное поступление в печень СЖК (из-за усиления липолиза) и кетогенных аминокислот, в первую очередь лизина (из-за усиленного распада белка), что способствует нарастанию кетогенеза. Накопление кетоновых тел в крови приводит к кетозу, затем к кетацидозу. При тяжелом кетацидозе развивается резистентность к инсулину (образуется порочный круг), обусловленная высоким уровнем СЖК, высокими концентрациями контринсулярных гормонов и ацидозом. Наиболее высока концентрация ацетона, который способствует повреждению мембран клеток в результате растворения липидов. Кетоновые тела подавляют функцию ферментов в клетках. Уже в ранней стадии кетацидоза появляются тошнота и рвота, что способствует его усугублению. Истощаются щелочные резервы, способствуя снижению рН крови. Гипергликемия, кетонемия и азотемия приводят к полиурии, потере натрия, калия, хлора и бикарбонатов. Уменьшается объем крови, развивается клеточная дегидратация. Гиповолемия вызывает снижение почечного кровотока и падение диуреза, что может приводить к росту азотемии, уменьшению секреции и выделения  $H^+$ , снижению образования бикарбонатов почками.

Патогенез гиперосмолярной (гипергликемической) комы. Наблюдается чаще у лиц с II тип. Гиперосмолярная кома обусловлена высокой осмолярностью крови, достигающей 500 мосмоль/л, которая связана с гипергликемией, гипернатриемией и гиперхлоремией. Увеличение содержания натрия в крови — результат увеличения реабсорбции натрия в почках под действием альдостерона, синтез и секреция которого возраст в ответ на гипосмолярность.

Гиперосмолярная кома развивается более медленно, чем кетацидотическая. Характеризуется резкой дегидратацией клеток, возникновением обратимых очаговых неврологических нарушений, нарастающим расстройством сознания. Отсутствие кетацидоза при гиперосмолярной коме связано с тем, что остаточная секреция инсулина, недостаточная для ликвидации гипергликемии, вполне достаточна, чтобы вместе с гиперосмолярностью ингибировать липолиз и высвобождение СЖК 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 значительно сильнее, поэтому и сердечно-сосудистые нарушения, у этих больных, более выражены. Отмечается повышенная склонность к различным нарушениям свертываемости крови, артериальным и венозным тромбозам, увеличивается содержание остаточного азота и мочевины, общего белка сыворотки (из-за ограничения диуреза).

Патогенез лактацидотической комы. 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.

#### **10 Принципы патогенетической терапии сахарного диабета.**

Основной принцип терапии при СД 1 типа – инсулинотерапия, проводимая на фоне антистрессового лечения, повышения иммунитета, профилактики осложнений и дозирования физической нагрузки.

При 2 типе СД основными являются сахароснижающие препараты с теми же методами.

### **Занятие 5 по теме: «Патология жирового обмена»**

Цель: изучить механизмы развития типовых нарушений жирового обмена.

Часть 1-(2 часа)

#### Вопросы для обсуждения

1. Нарушение поступления, переваривания и всасывания жиров в организме.
2. Значение нарушений транспорта липидов в крови и перехода их в ткани.
3. Алиментарная, транспортная, ретенционная гиперлипемии. Гипо- и дислипидемии.
4. Гиперлипопротеинемии.
5. Общее ожирение, его виды и механизмы развития.
6. Нарушение обмена фосфолипидов. Гиперкетонемия.
7. Нарушения обмена холестерина; гиперхолестеринемия. Этиология и патогенез атеросклероза, его неблагоприятные последствия

**Тестовые задания** (см. Тестовые задания по дисциплине «патофизиология, клиническая патофизиология» для студентов 3-его курса по направлению подготовки «Педиатрия» (Итоговый контроль и контроль по темам самостоятельной работы)//Сост.: Л.Н.Рогова, Е.И.Губанова, И.А.Фастова и др.; под общ.ред. Л.Н.Роговой. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017.-104с.).

Часть 2 –(1,5 часа)

**Цель части 2: Изучить механизмы развития некоторых нарушений жирового обмена – гиперлипемии, ожирения, атеросклероза.**

**Опыт: Алиментарная гиперлипемия у крыс.**

**Методика:** Экспериментальную крысу обильно накормить жирной пищей (салом) за 3-4 часа до начала эксперимента. У подопытной и контрольной крысы взять кровь, в качестве антикоагулянта предпочтительнее использовать ЭДТА (1 мг/мл цельной крови), можно цитрат. Для уменьшения эффекта разбавления необходимо центрифугировать образцы и отделить полученную плазму сразу после взятия крови. Оценить внешний вид плазмы. Оценка внешнего вида плазмы позволяет ориентировочно определить

содержание в ней триглицеридов (ТГ) и сделать заключение о наличии ХМ. Если плазма крови прозрачна, уровень триглицеридов в ней не превышает 2,2 ммоль/л. Выраженная опалесценция плазмы крови характерна для гипертриглицеридемии порядка 3-6 ммоль/л, при уровне ТГ превышающем 6 ммоль/л плазма или сыворотка крови уже не прозрачны и имеют молочный вид. Наличие ХМ в крови можно выявить при проведении «теста стояния»: на основании появления «крема» на поверхности плазмы при стоянии в течение 16 часов при температуре +4°C. При алиментарной ГЛ плазма крови имеет молочный цвет и слегка опалесцирует, что обусловлено повышенным содержанием в крови ХМ (хилоз).

Отметить в протоколе изменения внешнего вида плазмы, на основании полученных данных сделать вывод о наличии ТГ и ХМ в плазме после еды.

1. Типовые формы патологии:

В зависимости от этапов метаболизма липидов выделяют расстройства:

- 1) Переваривания и всасывания ( дефицит липаз в ЖКТ, желчи ) липидов в ЖКТ;
- 2) Трансмембранного переноса липидов из кишечника в кровь и утилизации их клетками (нарушение кровообращения в тонкой кишке );
- 3) Метаболизма липидов ( при недостаточности липаз, фосфолипаз);

3. **Дислипопроотеинемии** – состояния, характеризующиеся отклонением от нормы содержания, структуры и соотношения в крови различных липидов.

Нарушение метаболизма в крови липидов главное звено патогенеза атеросклероза, ИБС, панкреатита и других заболеваний.

Характеристика липопротеинов:

В плазме крови циркулируют различные липиды. Свободные жирные кислоты переносят альбумины, триглицериды, эфиры холестерина и фосфолипиды транспортируются в составе липидов. Эти сферические частицы состоят из гидрофобной сердцевины ( эфиры холестерина и триглицериды ) и гидрофильной ( холестерин, фосфолипиды, аполипипроотеины ).

Аполипипроотеины обеспечивают сохранение упорядоченной структуры мицелл липидов, взаимодействие липидов с рецепторами клеток, обмен компонентами между липидами.

Липиды: **атерогенные** ( ЛПОНП, ЛПНП, ЛППП )  
**антиатерогенные** ( ЛПВП )

В основе антиатерогенности ЛПВП находятся следующие свойства:

- а) способность удалять холестерин из клеток эндотелия стенок сосудов
- б) более высокое сродство ЛПВП с апоЛПЕ и апоЛПВ-рецепторами по сравнению с ЛПНП. Это определяется более высоким содержанием апоЛПЕ в ЛПВП. В результате ЛПВП препятствуют захвату клетками частиц, насыщенных холестерином.

**Известно множество видов дислипипроотеинемий.**

Более 30% первичных дислипипроотеинемий – унаследованные формы патологии (как моногенные, так и полигенные с многофакторным генезом).

Более 70% дислипипроотеинемий считаются приобретёнными. Вторичные диспротеинемии представляют собой симптомы других болезней.

Сахарный диабет – тип 1, 4, 5 – снижение активности липопротеинлипазы, повышение транспорта жиров.

Гепатит - 2 тип – нарушение миграции липидов.

Гипотиреоз - 2, 4 тип – пониженный катаболизм липидов.

В 1967 году Фредриксон с соавторами разработал классификацию гиперлипидемий ( гиперлипипроотеинемий ):

Ти	Хиломикро	Остатки	ЛПО	ЛПП	Л
----	-----------	---------	-----	-----	---

п	ны	компонентов хиломикронов	НП	П	ЛНП
1	↑	N	N	N	N
A	N	N	N	N	↑
B	N	N	↑	↑	↑
3	N	↑	N	N	N
4	N	N	↑	N	N
5	↑	N	↑	N	N

4.

Рекомендуемая цель исследования липидного обмена – это выявление гиперлипемии, как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Увеличение общих липидов в сыворотке крови (свыше 2 ммоль/л) носит название **гиперлипемии**. Гиперлипемия может быть алиментарной, транспортной и ретенционной.

Увеличение содержания в плазме крови липопротеинов одного или нескольких классов носит название **гиперлипопротеинемии**. Различают 5 типов гиперлипопротеинемий.

**4. Тип I — гиперхиломикронемия**, или индуцированная жирами липемия, обусловленная недостаточностью ЛПЛ, обычно наследуемая по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется повышенным содержанием в плазме холестерина. ХМ и ТГ (выраженный хилоз плазмы), внеклеточным отложением преимущественно ТГ.

**Тип II — гипер-β-липопротеинемия**, или семейная гиперхолестеринемия, наследуется по аутосомно-доминантному типу. У больных обнаружен дефект ЛПНП-рецепторов, что ведет к накоплению ЛПНП в плазме практически с рождения. Уровень общего холестерина в 2—4 раза выше нормального. Встречаются два варианта: с повышенным содержанием ЛПНП и холестерина при нормальном количестве ЛПОНП и ТГ; второй — с повышенным содержанием ЛПНП, ЛПОНП, ТГ и холестерина.

**Тип III — семейная дис-β-липопротеинемия**, или индуцированная углеводами гиперлипемия, наследуется по рецессивному типу. Обнаружены ЛПОНП с высоким содержанием холестерина и высокой электрофоретической подвижностью, т.е. «патологические» ЛПОНП. Уровень холестерина плазмы и ТГ повышен. Отличительной особенностью этого расстройства является накопление в плазме ремнантов ХМ и ЛППП, катаболизм которых, протекающий обычно в печени по рецептор-опосредованному пути, нарушен из-за наследования дефектной аллели апобелка E и невозможностью связывания частиц с рецептором (апобелки B, E).

**Тип IV — гиперпре-β-липопротеинемия**, или индуцированная углеводами липемия, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Генетический дефект остается неясен. Характерен избыток ЛПОНП, размер которых превышает нормальный; отмечается также более высокое значение соотношения ТГ/апо B, при нормальном (или слегка увеличенном) содержании сывороточного холестерина.

**Тип V — сочетание гиперпре-β-липопротеинемии и гиперхиломикронемии**, или комбинированная липемия, наследуется полигенно. В крови повышено содержание ЛПОНП, ХМ, ТГ и холестерина плазмы.

Гиперлипопротеинемии II, III, IV и V типов могут приводить к развитию атеросклероза коронарных артерий, периферических сосудов и сосудов головного мозга.

## 5.Ожирение:

Ожирение - избыточное накопление жира в организме в виде триглицеридов. Масса тела при это увеличивается более, чем на 20-30%. В Европе избыточную массу имеют от 20 до 60% населения; в России - более, чем 60%.

Опасно не само ожирение, а его осложнения: риск ИБС возрастает в 1,5 раза, атеросклероза - в 2 раза, гипертонической болезни - в 3 раза, сахарного диабета - более, чем в 3 раза. Также увеличивается риск развития рака молочной железы и простатита.

### Классификация:

1) По преимущественной локализации жировой ткани:

- а) равномерное
- б) местное

Местное ожирение имеет 2 разновидности:

- а) женский тип - скопление жира в области бёдер и ягодиц
- б) мужской тип - в области живота

2) По преимущественному увеличению числа или размеров жировых клеток:

- а) гиперпластическое ( увеличение числа адипоцитов ). Устойчивы к традиционному лечению, в тяжёлых случаях требуется хирургическое лечение.
- б) гипертрофическое ( у лиц старше 30 -35 лет )
- в) гиперпластическо - гипертрофическое ожирение. Часто выявляется в детском возрасте.

По генезу выделяют первичное ожирение и вторичные его формы.

а) Первичное ( гипоталамическое ) - самостоятельные заболевания нейроэндокринной системы вызывают расстройство регуляции жирового обмена;

б) Вторичное ( симптоматическое ) - следствие различных нарушений в организме, обуславливающих:

- 1) Снижение энерготрат, а следовательно - расхода триглицеридов жировой ткани;
- 2) Активацию синтеза липидов ( гиперкортицизм, гипотиреоз );

### Патогенез:

Выделяют: а) нейрогенные; б) эндокринные; в) метаболические механизмы возникновения ожирения.

1) Нейрогенный механизм: центрогенный и гипоталамический

- Центрогенный ( корковый, психогенный ) механизм - один из вариантов расстройства пищевого поведения. Проявляется *анорексией* или *булимией*. Причины:

а) активация серотонинергической, опиоидергической и других систем, участвующих в формировании ощущения удовольствия и комфорта;

б) восприятие пищи, как сильного положительного стимула, что ещё сильнее активирует указанные механизмы, что замыкает порочный круг

- Гипоталамический тип ( подкорковый, диэнцефальный ). Причина: повреждение нейронов вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса ( например, при сотрясении мозга, энцефалии, метастазах опухоли в гипоталамусе ). Установлено, что наиболее важным звеном патогенеза гипоталамического ожирения следующее:

а) спонтанное, без выясненной причины повышение синтеза и секреции нейропептида Y нейронами заднелатерального вентрального ядра гипоталамуса;

б) повреждение нейронов вышесказанного ядра, также стимулирует синтез и секрецию нейропептида Y и снижает чувствительность к факторам, ингибирующим синтез нейропептида Y ( главным образом к лептину ).

Нейропептид Y стимулирует чувство голода и повышает аппетит. Лептин подавляет образование стимулятора аппетита - нейропептида Y.

в) нарушение участия гипоталамуса в формировании чувства голода. Это

чувство формируется при снижении уровня глюкозы в плазме крови, сокращении мышц желудка при эвакуации пищи и его опорожнении. Информация от периферических чувствительных нервных окончаний интегрируется в нервных ядрах гипоталамуса, ответственных за пищевое поведение. Третий механизм связан с нарушением функционирования системы гипоталамус – адипоциты.

- в результате вышеназванных процессов усиливается выработка нейромедиаторов и нейропептидов, регулирующих чувство голода и повышающих аппетит ( ГАМК, дофамин, в-эндорфин, энкефалин ) и/или нейромедиаторов и нейропептидов, регулирующих чувство сытости (серотонин, норадреналин, холецистокинин, соматостатин ).

## 2) Эндокринный вариант ожирения:

- Гипотиреозный – недостаточность эффектов тиреоидных гормонов – снижение интенсивности липолиза, что ведёт к подавлению метаболизма субстратов в тканях. Включается при недостаточности эффектов йодсодержащих гормонов щитовидной железы;

- Надпочечниковый – следствие гиперпродукции глюкокортикоидов. Под влиянием избытка глюкокортикоидов активируется гликогенолиз → гипергликемия → транспорт глюкозы в адипоциты и гликолиз → торможение липолитической активности и накопление триглицеридов;

- Лептиновый механизм находится в основе первичного ожирения.

Лептин образуется в жировых клетках, под его влиянием уменьшается аппетит, повышается расход энергии. Уровень лептина в крови прямо коррелирует с количеством белой жировой ткани. Рецепторы к лептину имеют многие клетки, в том числе нейроны вентромедиального ядра гипоталамуса. Лептин подавляет образование и выделение гипоталамусом нейропептида Y.

Нейропептид Y регулирует чувство голода, повышает аппетит, снижает энергорасходы организма. Между гипоталамусом и жировой тканью существует отрицательная обратная связь. Избыточное потребление пищи, сопровождающееся увеличением массы жировой ткани, приводит к усилению секреции лептина. Это ослабляет чувство голода. У тучных людей этот механизм может быть нарушен из-за повышенной резистентности к лептину или мутации гена лептина.

## 3) Метаболические механизмы ожирения:

Запасы углеводов в организме малы. Они равны их суточному приёму с пищей. В связи с этим выработался механизм экономии углеводов.

- При повышении в рационе жиров скорость окисления углеводов снижается

- При расстройстве механизма ингибирования гликогенолиза в условиях высокой концентрации жиров в крови, активируется механизм, обеспечивающий повышения аппетита и увеличения приёма пищи, направленный на обеспечение необходимого количества в организме углеводов. В этих условиях накапливаются жиры в виде триглицеридов → ожирение.

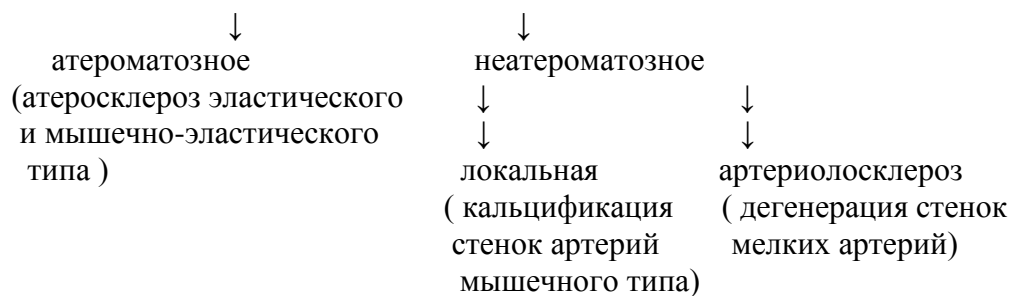
7. **Атеросклероз** – прогрессирующее изменение преимущественно во внутренней оболочке артерий эластического и мышечно-эластического типа, заключающееся в избыточном накоплении липидов и других компонентов крови, в реактивном образовании фиброзной ткани и происходящих в ней комплексных изменениях.

В результате атеросклеротического поражения сужается просвет артерий и нарушается кровоснабжение органов и тканей, развиваются осложнения в виде кальциноза и аневризма стенок сосудов. Наиболее поражаемые атеросклерозом регионы: брюшной отдел аорты, коронарные артерии, сонные артерии, артерии мозга, почечные артерии, артерии брыжейки и нижних конечностей.

Атеросклероз является разновидностью артериосклероза, а именно атероматозной его формой.

Формы артериосклероза:





Атеросклеротические изменения происходят преимущественно во внутренней оболочке артерий. Этот процесс протекает в 3 стадии:

1) жировая полоска – раннее морфологическое проявление атеросклероза. С момента рождения человека в сосудах можно обнаружить пятна желтоватой окраски размером 1-2 мм. Эти отложения липидов со временем увеличиваются. Гладкомышечные клетки и макрофаги появляются во внутренней оболочке артерий, накапливают липиды и превращаются в пенные клетки. Жировая полоска состоит из гладкомышечных клеток и содержащих липиды макрофагов. Жировая полоска не всегда переходит в фиброзную бляшку.

2) фибровая бляшка - располагается во внутренней оболочке артерий, растёт эксцентрично, со временем уменьшая просвет сосудов. Фибровая бляшка имеет плотную капсулу, состоящую из клеток эндотелия, гладкомышечных клеток, Т-лимфоцитов, пенных клеток ( макрофагов), фиброзной ткани и мягкого ядра, содержащего эфиры и кристаллы холестерина, поступающего из крови.

3) комплексные нарушения заключаются в уменьшении толщины капсулы фиброзной бляшки и нарушении её целостности: появление трещин, изъязвлений, разрывов. Этому способствуют следующие факторы:

- увеличение зоны атероматоза более, чем на 30 – 40% от общего объёма фиброзной бляшки за счёт накопления холестерина
- инфильтрация поверхности фиброзной бляшки макрофагами более, чем на 15% её поверхности, приводящее к асептическому воспалению
- воздействие мегалопротеаз, продуцируемых макрофагами и вызывающих деструкцию коллагена, эластина и гликопротеинов
- высокое содержание окисленных ЛПНП, вызывающих продукцию медиаторов воспаления и стимуляцию адгезии моноцитов

Нарушение целостности фиброзной бляшки приводит к адгезии на ней тромбоцитов, их агрегации, тромбозу и развитию ишемического инсульта, инфаркта миокарда.

#### **Патогенез:**

Выделяют следующие этапы атерогенеза: его инициация, формирование атеромы, образование фиброатеромы, развитие осложнений атеросклероза.

Инициация атеросклероза заключается в повреждении и активации эндотелиальных клеток и экспрессия молекул адгезии на их поверхности.

И так, факторы риска атеросклероза вызывают

#### **ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК**

↓

Активация синтеза и экспрессия на поверхности эндотелиоцитов молекул адгезии (селектинов, интегринов, семейства иммуноглобулинов), активация фактора некроза опухоли (α)

↓

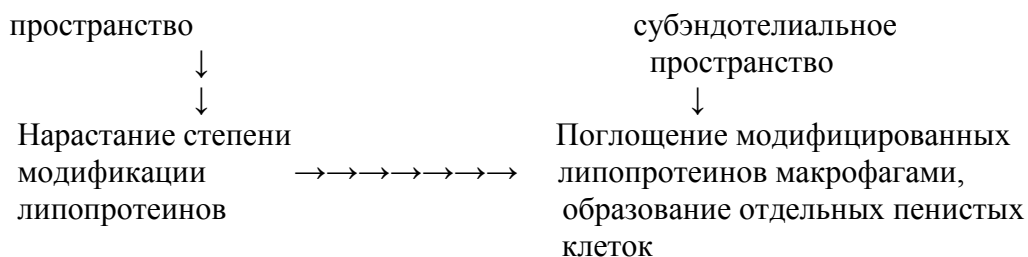
Адгезия на эндотелиоцитах мононуклеаров и тромбоцитов

↓

Транспорт липопротеинов  
в субэндотелиальное

↓

Проникновение мононуклеаров  
и тромбоцитов в



Наиболее частые причины атерогенеза:

- 1) Иммунопатологические реакции, протекающие с поражением эндотелиоцитов ( аллергия 1, 2, 3 типа)
- 2) Гипоксия различного генеза
- 3) Вирусные инфекции, микробные интоксикации
- 4) Дислипопротеинемия ( наследственная и врождённые )
- 5) Значительные перепады артериального давления

Основные механизмы развития:

- Активация синтеза и выделения на поверхность эндотелиоцитов молекул адгезии ( селектинов Р и Е, VCAM, ПАМ-2, КАМ 1 ), интегринов, а также кахектина. Это обуславливает:

а) адгезию на поверхность моноклеарных клеток ( в основном моноцитов, а также тромбоцитов )

б) проникновение моноцитов и тромбоцитов в субэндотелиальное пространство

2) Транспорт в субэндотелиальное пространство липидов крови. Там липиды взаимодействуют с молекулами гликозаминогликанов.

Находящиеся в интерстиции липиды, особенно связанные с макромолекулами матрикса, подвергаются дальнейшему изменению ( окислению, ацетилированию, восстановлению, образованию перекисей, альдегидов ). Особую роль в модификации липидов играет СПОЛ (обнаружение липооксигеназы-фермента, катализирующие перекиси липидов. При распаде перекисей липидов накапливаются свободные радикалы, инициирующие СПОЛ.)

В стенке сосуда липиды изолированы от антиоксидантов плазмы крови ( витамина Р, SH-группы ), поэтому они подвержены модификации а ходе СПОЛ. Окисляться могут не только липиды, но и белковая часть ( апоЛП ), необходимая для взаимодействия с рецепторами липидов. Модифицированные липиды служат хемоаттрактантами для лейкоцитов, а также подвергаются фагоцитозу макрофагами. Макрофаги с большим количеством липидов - **пенистые клетки**.

Прогрессирование атеросклероза:

1) Миграция в участки интимы артерий повреждёнными и эндотелиальными клетками большего числа моноцитов и тромбоцитов

2) Активация синтеза лейкоцитами, тромбоцитами, эндотелиоцитами БАВ ( факторов хемотаксиса, кининов, простагландинов, факторов роста, факторов некроза опухолей ), а также образование активных форм кислорода и липопероксидов, а также образование активных форм кислорода и липопероксидов.

3) Эти механизмы и изменения интимы обозначают как этап начального повреждения артерий, дисфункционирования эндотелия. Последующие изменения в стенке артерий относят к этапу липидных пятен и полосок.

4) Усиление поглощения макрофагами и мигрирующими в интиму моноцитами модифицированных липидов при помощи так называемых **СКЕВЕНДЖЕР**- рецепторов. Скевенджер-рецепторы макрофагов взаимодействуют преимущественно с ЛПНП.

5) Макрофаги, насыщенные липидами ( эфирами холестерина), превращаются в пенистые клетки.

6) Миграция из средней оболочки артерий в зону повреждения интимы ГМК, их

пролиферация и синтез ими БАВ.

Различают 2 фенотипа гладко-мышечных клеток сосудистой стенки:

1) Сократительные ГМК - отвечают за воздействие вазоконстрикторов и вазодилататоров, нечувствительным к факторам роста.

2) Синтетический фенотип - синтезируют компонент межклеточного вещества ( коллаген, эластин ) ГМК. В области атеросклеротической бляшки наблюдается переход с сократительного в синтетический фенотип.

При атеросклерозе ГМК вырабатывают факторы роста ( тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, усиливающий пролиферацию соседних ГМК ).

Факторы паракринной регуляции:

- вазодилататоры - простаглицлин
- вазоконстрикторы - ангиотензин 1

Миграция в зону интимы большого числа моноцитов и тромбоцитов



Активация образования ими факторов хемотаксиса, факторов роста, некроза опухолей, кининов, простаглицлинов, активных форм кислорода, липопероксидов



Потенцирование повреждения эндотелиоцитов и субэндотелиального слоя, транспорта в интиму и модификация липопротеинов



Нарастание поглощения макрофагами модифицированных липидов ( в основном ЛПНП )



Миграция в зону повреждения интимы гладкомышечных клеток, их пролиферация трансформация в мегалоподобные клетки



Формирование липидных полосок



Нарастание миграции, пролиферации и трансформации гладкомышечных клеток в макрофагоподобные



Поглощение компонентов липопротеинов



Синтез ими компонентов межклеточного вещества (эластин, коллаген, ПГ)



Формирование атером и фиброатером



Сужение просвета артерий ( ведущие звено атеросклероза )

Формирование атером и фиброатером:

Формирование атером и фиброатером обусловлено:

- массивным проникновением моноцитов в интиму артерий
- увеличением масштаба миграции из средней оболочки сосудов ГМК, их пролиферация и приобретение ими синтетического фенотипа
- прогрессирующей активации синтеза компонентов межклеточного вещества соединительной ткани (протеогликаны, коллагеновые и эластичные волокна)

Развитие осложнений:

Модификация атером и фиброатером приводит к :

- накоплению в них кальция и его соединений - атерокальциноз
- трещины и изъязвления фиброатеромы, сопровождающие высвобождение атером в просвет артерий и развитие пристеночного тромба
- разрыв стенок микрососудов по периметру атеромы, что приводит к изменениям в стенке сосудов и образованию тромба.

## **Занятие 6 по теме: «Контрольная работа»**

Часть 1-(2 часа)

Контактная работа обучающегося с преподавателем на занятии семинарского типа.

### Вопросы для обсуждения

1. Понятие о периферическом кровообращении, его значение для поддержания гомеостаза.
2. Нарушения микроциркуляции. Современные представления о роли биологических веществ в развитии нарушений микроциркуляции.
3. Гиперемия, виды гиперемий. Особенности микроциркуляции. Причины и механизмы развития артериальной гиперемии, ее признаки.
4. Причины и механизм развития венозной гиперемии, ее признаки.
5. Понятие об ишемии. Причины и механизмы развития ишемии. Исходы ишемии.
6. Стаз и его виды. Механизмы развития.
7. Виды сладжа. Патогенез основных видов стаза.
8. Значение типических нарушений микроциркуляции для жизнедеятельности организма.
9. Понятие о тромбозах.
10. Роль эндотелия сосудов и тромбоцитов в тромбообразовании. Механизмы развития первичного гемостаза.
11. Факторы свертывания крови и поддержание её в жидком состоянии. Механизмы вторичного (коагуляционного) гемостаза.
12. Исходы тромбозов.
13. Эмболии. Виды эмболии.
14. Эмболия большого круга кровообращения.
15. Эмболия малого круга кровообращения
16. Эмболия системы воротной
17. Этиология нарушений углеводного обмена.
18. Нарушение поступления, переваривания и всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте.  
Нарушение синтеза и расщепления гликогена в организме. Гликогенозы.
19. Нарушение межклеточного обмена углеводов.
20. Гипогликемические состояния, их виды и механизмы.
21. Виды гипергликемических состояний. Механизмы и патогенетическое значение гипергликемии при сахарном диабете.
22. Этиология и патогенез сахарного диабета. Метаболические изменения при сахарном диабете.
23. Отдаленные последствия сахарного диабета, механизмы их развития.
24. Диабетические комы (кетоацидотическая, гиперосмолярная, лактацидотическая), их патогенетические особенности.
25. 10 Принципы патогенетической терапии сахарного диабета.
26. Понятие о водном балансе. Типовые нарушения водного баланса.
27. Основные механизмы регуляции водно-солевого обмена в патологии.

28. Регуляция обмена жидкости в системе капилляры-ткани.
29. Общий патогенез отеков. Роль гидростатического, онкотического, осмотического, лимфогенного и мембранного факторов в развитии отеков.
30. Патологическая и защитно-приспособительная роль отеков.
31. Особенности патогенеза отеков при сердечной недостаточности.
32. Особенности патогенеза почечных отеков (при нефротическом и нефритическом синдроме).
33. Особенности патогенеза печеночного, кахектического, нейрогенного, воспалительного и аллергического отеков.
34. Принципы патогенетической терапии отеков. Нарушение поступления, переваривания и всасывания жиров в организме.
35. Значение нарушений транспорта липидов в крови и перехода их в ткани.
36. Алиментарная, транспортная, ретенционная гиперлипемии. Гипо- и дислипидемии.
37. Гиперлиппротеинемии.
38. Общее ожирение, его виды и механизмы развития.
39. Нарушение обмена фосфолипидов. Гиперкетонемия.
40. Нарушения обмена холестерина; гиперхолестеринемия. Этиология и патогенез атеросклероза, его неблагоприятные последствия

### **Занятие 7 по теме: «АЛЛЕРГИЯ»**

Цель: Изучить причины и механизмы развития аллергии.

Часть 1-(2 часа)

#### Вопросы для обсуждения

1. Определение понятия «аллергия».
2. Основное отличие иммунных и аллергических реакций.
3. Этиология аллергических реакций. Понятия об аллерженах.
4. Классификация аллергических реакций.
5. Общий патогенез аллергических реакций.
6. Особенности патогенеза аллергической реакции реактивного типа.
7. Особенности патогенеза аллергической реакции цитотоксического типа.
8. Особенности патогенеза аллергической реакции иммунокомплексного типа.
9. Особенности патогенеза аллергической реакции замедленного типа.
10. Виды псевдоаллергических реакций, особенности их патогенеза
11. Биологический смысл аллергических реакций. Принципы патогенетической терапии аллергий.

**Тестовые задания** (см. Тестовые задания по дисциплине «патофизиология, клиническая патофизиология» для студентов 3-его курса по направлению подготовки «Педиатрия» (Итоговый контроль и контроль по темам самостоятельной работы)//Сост.: Л.Н.Рогова, Е.И.Губанова, И.А.Фастова и др.; под общ.ред. Л.Н.Роговой. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017.-104с.)

#### **1. Определение понятия «аллергия»**

**Аллергия** - (от греч. Allos - иной, ergon - действую) - это форма иммунного ответа организма на экзогенные вещества антигенной или гаптеновой природы, сопровождающаяся повреждением структуры и функции собственных клеток, тканей и органов.

Общими особенностями, объединяющими все аллергические болезни, являются:

- 1) этиологическая роль различных аллерженов;
- 2) иммунный механизм развития;

3) повреждающее действие комплекса АГ-АТ, или АГ-сенсibilизированных лимфоцитов на клетки и ткани организма.

## 2. Основные отличия иммунных и аллергических реакций

Различие заключается в том, что если при иммунных реакциях не происходит повреждения тканей, то аллергические реакции сопровождаются повреждением ткани. Исходя из этого, специфическую аллергическую реакцию можно определить как иммунную реакцию, сопровождающуюся повреждением, или точнее как патологический процесс, в основе которого лежит повреждение, вызываемое иммунной реакцией на экзогенный аллерген. При этом повреждение тканей становится как бы побочным эффектом иммунной системы на аллерген.

*Переход защитных иммунных реакций в повреждающие аллергические происходит за счет:*

1. Повышения проницаемости кожных и слизистых барьеров, ведущего к поступлению в организм антигенов, которые в обычных условиях либо не поступают, либо их поступление ограничено;
2. Особенности иммунного ответа, которые характеризуются как дисфункция иммунокомпетентных клеток, так и изменением количества образующихся антител и соотношения (дисбаланса) разных классов иммуноглобулинов;
3. Нарушения образования и соотношения различных медиаторов иммунного ответа, способствующих развитию воспаления;
4. Нарушения фагоцитоза.

## 3. Этиология аллергических реакций. Понятия об аллергенах

Аллергены - вещества антигенной и неантигенной (гаптеновой) природы, вызывающие развитие сенсibilизации и аллергической реакции. Аллергенные свойства веществ зависят от структуры аллергена, его дозы, пути проникновения в организм.

Аллергены, поступающие в организм в основном из окружающей среды, называют экзоаллергенами, а аллергены, образующиеся в организме и представляющие собой собственные, но видоизмененные белки организма, -эндоаллергенами, или аутоаллергенами.

### *Классификация аллергенов*

Этиологические факторы	Аллергические заболевания
Инфекционные аллергены (грибковые, бактериальные, вирусные, паразитарные).	Бронхиальная астма
Лекарственные аллергены	Поствакцинальные аллергические осложнения (лихорадка, гиперемия, отек, сыпь, феномен Артюса)
Пищевые аллергены	Аллергические заболевания ЖКТ
Пыльцевые аллергены (пыльца деревьев, сорных, луговых трав, злаков)	Поллинозы (аллергический ринит, конъюнктивит)
Бытовые аллергены( домашняя пыль, перья, пух, перхоть животных)	Крапивница
Инсектные аллергены (укусы кровососущих насекомых - комары, мошки, москиты, укусы, ужаление перепончатокрылых - пчелы, шмели, осы)	Отек Квинке, Анафилактический шок
Производственные аллергены (соли тяжелых металлов, полимеры, химические лаки, краски)	Аллергические дерматиты, Сывороточная болезнь

#### **4. Классификация аллергических реакций**

Долгое время существовала классификация, предложенная в 1930 г. Куком, согласно которой аллергические реакции разделяли на две большие группы:

1. Аллергические реакции (гиперчувствительность) немедленного типа.
2. Аллергические реакции (гиперчувствительность) замедленного типа.

В основе классификации положено время появления реакции после контакта с аллергеном: реакции немедленного типа развиваются через 15-20 мин, замедленного типа – через 24-48 ч.

Адо А.Д. разделил эти реакции по патогенезу на две группы:

1. Истинные аллергические реакции.
2. Ложные аллергические реакции (псевдоаллергические).

При истинных аллергических реакциях развивается повышенная чувствительность (сенсibilизация) к впервые попавшему в организм аллергену. При повторном воздействии на уже сенсibilизированный организм аллерген соединяется с образовавшимися антителами или лимфоцитами.

Ложные аллергические реакции возникают при первом контакте с аллергеном без предшествующей сенсibilизации. По внешним проявлениям они лишь напоминают аллергические, но не имеют основного, ведущего (иммунологического) механизма, характерного для истинных аллергических болезней.

В настоящее время аллергические реакции делятся с учетом классификации реакций повреждения, она основана на особенностях механизма иммунного повреждения.

С учетом особенностей развития иммунного ответа выделяют:

- а) Химергические ( В- зависимые)
  1. I тип (реагиновый, анафилактический)
  2. II тип (цитотоксический, или цитолитический)
  3. III тип (иммунокомплексный)
- б) Китегические ( Т-зависимые)
  - IV гиперчувствительность замедленного типа.

#### **5, 6, 7, 8. Общий патогенез аллергических реакций. Особенности реагинового, цитотоксического и иммунокомплексного повреждения.**

Аллергия, как и любой типовой патологический процесс, обладает стадийностью. В патогенезе аллергических реакций различают три стадии:

- 1) иммунологическую
- 2) патохимическую
- 3) патофизиологическую.

Имунологическая стадия охватывает период от первичной до вторичной встречи с аллергеном включительно. Вторичной встрече предшествует период сенсibilизации. Суть сенсibilизации заключается в том, что в ответ на попадание в организм аллергена иммунная система вырабатывает достаточное количество специфических иммуноглобулинов и/или сенсibilизированных Т-лимфоцитов. Аллергическую сенсibilизацию можно рассматривать как частный случай чрезмерно сильного, либо недостаточно отрегулированного первичного иммунного ответа.

Патохимическая стадия характеризуется освобождением, активацией и синтезом биологически активных веществ - медиаторов аллергии. Сигналом для её начала служит взаимодействие аллергена с антителами или сенсibilизированными Т-лимфоцитами.

Патофизиологическая стадия представляет собой ответную реакцию клеток, органов, тканей организма на образовавшиеся в предыдущей стадии медиаторы.

Механизм развития аллергических реакций, развивающихся по анафилактическому типу (реагиновые или Е-зависимые).

В зависимости от вида антигена, его дозы и пути внедрения, а главное - индивидуальных особенностей иммунной системы, при ответе на антиген/аллерген образуются Т-хелперы преимущественно первого или второго типа. Если в процессе

первичного иммунного ответа на антиген образуется достаточно большое число Т-хелперов второго типа, способных при активации выделять наряду с ИЛ-2 (интерлейкин), ИЛ-4 и ИЛ-13, то в такой ситуации многие из В-лимфоцитов при стимуляции такими Т-хелперами начинают продуцировать вместо Ig G2 иммуноглобулин G4 и E.

Установлено, что дифференцировке Т-хелперов второго типа способствуют сами ИЛ-4 и ИЛ-13. Дифференцировке Т-хелперов первого типа, препятствующих развитию иммунного ответа по анафилактическому типу, способствует интерлейкин-12.

Ig E-антитела значительно отличаются по своим свойствам от других антител. Прежде всего, они обладают цитотропностью, связанной с особенностями Fc-фрагмента. Синтезируемые в региональных лимфоузлах Ig E в основном фиксируются в окружающих тканях. При этом наибольшее количество рецепторов для Ig E найдено на тучных клетках, базофилах крови, а также макрофагах, моноцитах, эозинофилах, тромбоцитах и лимфоцитах. Оптимальное время для сенсибилизации – 24 – 48 часов.

Фиксированные антитела могут долго находиться на клетках. Аллергическая реакция может быть вызвана повторным попаданием аллергена спустя неделю и больше. Если аллерген оказался связанным хотя бы с двумя соседними молекулами Ig E происходит нарушение структуры мембран клеток-мишеней и их активация. Начинается II стадия аллергических реакций.

#### *Стадия биохимических реакций.*

В этой стадии основная роль принадлежит тучным клеткам и базофилам. Тучные клетки обнаруживаются преимущественно в коже, дыхательных путях, по ходу кровеносных сосудов и нервных волокон. Образование комплекса на поверхности тучной клетки приводит к её активации и выделению медиаторов, уже имеющихся в гранулах (гистамин, серотонин). Кроме того, происходит быстрый синтез новых медиаторов.

#### *Источником их являются продукты распада липидов:*

1) фактор активации тромбоцитов, вызывающий агрегацию тромбоцитов, высвобождение медиаторов из тромбоцитов, сокращение гладкой мускулатуры;

2) простагландины:

а) простагландин F<sub>2</sub>, вызывающий сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов;

б) простагландин E<sub>2</sub>, вызывающий расслабление гладкой мускулатуры бронхов, торможение высвобождения медиаторов из тучных клеток;

в) простагландин D<sub>2</sub> (сокращение гладкой мускулатуры, снижение АД);

3) тромбоксан A<sub>2</sub>, вызывающий сокращение гладкой мускулатуры, агрегацию тромбоцитов;

4) медленно реагирующая субстанция A или лейкотриены C<sub>4</sub> и D<sub>4</sub>, вызывающие сокращение гладкой мускулатуры, повышение проницаемости сосудов;

5) лейкотриен B<sub>4</sub>, вызывающий хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов.

В результате выделения из тучных клеток базофилов факторов хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов, активируются нейтрофилы и эозинофилы, которые, в свою очередь, высвобождают биологически активные вещества и ферменты. Часть из них является также медиаторами повреждения (лейкотриены, фактор активации тромбоцитов), а часть (гистаминаза, арилсульфатаза, фосфолипаза Д и др.) – ферментами, разрушающими определенные медиаторы повреждения. Так, арилсульфатаза из эозинофилов вызывает разрушение МРС-А, гистаминаза – разрушение гистамина, простагландины группы E снижают высвобождение медиаторов из тучных клеток.

#### *III стадия клинических проявлений.*

Повышение проницаемости микроциркуляторного русла сопровождается отеком и серозным воспалением. При локализации процесса на слизистых оболочках возникает гиперсекреция. В органах дыхания – бронхоспазм. Все эти эффекты клинически проявляются в виде приступов бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы.

#### ***Цитотоксический тип аллергии***



В иммунологическую стадию начинается выработка аутоантител: IgG и IgM-классов. Они обладают способностью фиксировать комплемент и вызывать его активацию.

*В патохимическую стадию* появляются, активированные комплексом АГ - АТ, компоненты комплемента. Компоненты С3, С5 усиливают хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, стимулируют высвобождение лизосомальных ферментов из нейтрофилов, гистамина из тучных клеток, повышают проницаемость сосудов. Компоненты С5, С6, С7, С8 вызывают повреждение клеточных мембран и высвобождение лизосомальных ферментов. Во время поглощения опсонированных клеток фагоциты выделяют ряд лизосомальных ферментов. В ходе реализации антителозависимой клеточной цитотоксичности принимает участие, секретируемый гранулоцитами крови, супероксидный анион-радикал.

*Патофизиологическая стадия.* Конечным звеном комплемент и антителозависимой цитотоксичности являются повреждения и гибель клеток с последующим удалением их путем фагоцитоза.

Реакции иммунных комплексов.

Повреждение при этом типе аллергической реакции вызывается иммунными комплексами АГ-АТ. Причиной иммунокомплексных повреждений являются экзо- и эндоаллергены типа пенициллина, сульфаниламидов, антитоксических сывороток, молоко, яичные белки, домашняя пыль, бактериальные и вирусные антигены, ДНК, антигены клеточных мембран. Антигены имеют растворимую форму.

*Иммунная стадия.* В эту стадию синтезируются преимущественно IgG и IgM-классов. Эти антитела называются также преципитирующими. От количества и соотношения молекул АТ и АГ зависят величина комплекса и структура решетки. *Различают:*

1) крупнорешетчатые комплексы, образованные в избытке АТ, быстро удаляются из кровотока РЭС;

2) преципитированные, нерастворимые иммунные комплексы, образованные в эквивалентном соотношении, легко удаляются при помощи фагоцитоза без повреждения тканей за исключением случаев их высокой концентрации или образования в мембранах с фильтрующей функцией (в гломерулах);

3) небольшие комплексы, образованные в большом избытке антигена циркулируют длительное время, растворимые, но обладают повреждающей активностью.

При образовании патогенных иммунных комплексов развивается воспаление различной локализации. Ведущую роль играют проницаемость сосудов и наличие определенных рецепторов в тканях, например, к С3 на гломерулярной базальной мембране.

*Патохимическая стадия.* Под влиянием иммунных комплексов и в процессе их удаления образуется ряд медиаторов, основная роль которых заключается в обеспечении условий, способствующих фагоцитозу комплекса и его перевариванию. Основные медиаторы:

1) комплемент, компоненты С3, С4, С5 - оказывают цитотоксическое действие;

2) лизосомальные ферменты, высвобождение которых во время фагоцитоза усиливает повреждение базальных мембран;

3) кинины, гистамин, серотонин, оказывающие вазодилататорный эффект и повышающие проницаемость сосудистой стенки;

4) супероксидный анион-радикал.

*Патофизиологическая стадия.* Под действием медиаторов, выделившихся во вторую стадию, развивается воспаление. Клинически в эту фазу развиваются гломерулонефрит, васкулит, гранулоцитопения. Вследствие активации фактора Хагемана и тромбоцитов иногда происходит внутрисосудистое свертывание крови.

## 9. Особенности патогенеза аллергической реакции замедленного типа.

Аллергическая реакция замедленного типа (опосредованная Т-клетками).

Антигены, индуцирующие аллергические реакции замедленного типа могут иметь различное происхождение: микробы (возбудители сальмонеллёза, дифтерии, стрептококки, стафилококки и т.д.); вирусы, грибы, тканевые белки. По химической природе антигены, вызывающие этот тип аллергии чаще белковой природы и обладают «слабыми» иммуногенными свойствами.

*Иммунологическая стадия.* Поступающий в организм антиген встречается с макрофагом, обрабатывается им, а затем передается Т-лимфоцитам-индукторам, распознающим антиген. Выделяемые при этом интерлейкины запускают пролиферацию антигенраспознающих клеток - Т-киллеров, а также клеток памяти.

Отличительной особенностью гиперчувствительности замедленного типа является направленность иммунного не только гаптену, как это имеет место при реакциях немедленного типа, но и к белку-носителю. Разрешающий антиген должен быть обязательно представлен комплексом антигена и белка-носителя.

Необходимым условием активации лимфоцитов является одновременное связывание Т-клетки как с антигеном, так и с молекулами главного комплекса гистосовместимости.

К ним относятся:

1) трансмембранный полипептид, связанный с В2-иммуноглобулином на поверхности всех клеток человека;

2) трансмембранный гетеродимер. Антигены этого класса ассоциированы с В-лимфоцитами и макрофагами. Появление их на эндотелиальных и эпителиальных клетках может индуцироваться гамма-интерфероном. В результате одновременного «двойного распознавания» антигена и продуктов гистосовместимости начинается пролиферация клеток, трансформация лимфоцитов и превращение их из зрелых в бласты.

*Патохимическая стадия.* Антигенная стимуляция лимфоцитов сопровождается их трансформацией и выделением лимфокинов. Биологический эффект лимфокинов разнообразен. По биологическому эффекту их подразделяют на три группы:

1) медиаторы, действующие на лимфоцит:

- фактор переноса;
- фактор трансформации лимфоцитов (определяет бласто- и митогенную активность)
- интерлейкин-1 (усиливает ответ тимоцитов и Т-лимфоцитов на антиген, активирует В-лимфоциты);
- интерлейкин-2 (стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, способствует образованию цитотоксических Т-лимфоцитов);

2) медиаторы, действующие на фагоциты:

- фактор, угнетающий миграцию макрофагов (способствует накоплению макрофагов в области аллергических реакций); фактор активирующий макрофаги; факторы хемотаксиса.

3) медиаторы, действующие на клетки-мишени:

- лимфотоксин (оказывает цитотоксический эффект);
- интерферон альфа (противовирусное действие, усиливает цитотоксичность);
- факторы, ингибирующие пролиферацию (вызывает торможение деления клеток).

*Патофизиологическая стадия.* Зависит от природы этиологического фактора и места, где развивается патологический процесс (кожа, суставы, внутренние органы). В воспалительном процессе принимают участие мононуклеарные клетки. Нарушение микроциркуляции возникает под влиянием кининов, фактора переноса гидролитических ферментов; а также в результате активации факторов свёртывания.

## 10. Виды псевдоаллергических реакций, особенности их патогенеза

Псевдоаллергия - патологический процесс, клинически сходный с проявлениями аллергической реакции, но не имеющий иммунологической стадии развития. Патохимическая и патофизиологическая стадии сходны при псевдоаллергии и истинной аллергии. К псевдоаллергическим процессам относятся те, в развитии которых ведущую роль играют такие медиаторы, которые образуются также и в период патохимической стадии истинных аллергических реакций.

Вещество, вызывающее развитие псевдоаллергии, называют псевдоаллергеном. Псевдоаллерген действует непосредственно на клетки-эффекторы (тучные клетки, базофилы) или биологические жидкости и вызывает высвобождение из клеток или вызывает высвобождение из клеток или образование в жидкостях медиаторов. Псевдоаллергические реакции встречаются чаще всего при лекарственной и пищевой непереносимости. В патогенезе псевдоаллергии принимают участие следующие механизмы: 1) гистаминовый;

2) нарушение активации комплемента;

3) нарушение метаболизма арахидоновой кислоты.

В каждом конкретном случае ведущую роль играет один из этих механизмов.

1. *Гистаминовый тип псевдоаллергии* заключается в увеличении в биологических жидкостях концентрации свободного гистамина, который оказывает через H1 и H2 – рецепторы клеток – мишеней патогенное действие. H1 – рецепторы выявлены на гладких мышцах бронхов и сосудов; H2 – рецепторы – на париетальных клетках слизистой оболочки желудка. Причины: высокая температура, УФО, ионизирующая радиация, антибиотики, полисахариды.

2. *Нарушение активации системы комплемента*

Псевдоаллергические механизмы второго типа связаны с дефицитом ингибитора первого комплемента, а также неиммунологической активацией комплемента по альтернативному типу. Причины: яд кобры, бактериальные липосахариды, ферменты: трипсин, плазмин, калликреин, активирующиеся при повреждении.

3. *Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты.* Механизмы третьего типа, участвующие в развитии псевдоаллергии, связаны с нарушением метаболизма ненасыщенных жирных кислот и, в первую очередь, арахидоновой. Она высвобождается из фосфолипидов клеточных мембран нейтрофилов, макрофагов, тучных клеток, тромбоцитов и др. под действие внешних стимулов (повреждение лекарством, эндотоксином и др.). Освободившаяся арахидоновая кислота метаболизируется. В первом пути метаболизма вначале образуются циклические эндопероксиды, которые затем переходят в простагландины E2, F2 и D2, простациклин и тромбоксаны. Во втором пути - образуются лейкотриены A4, B4, C4. Образующиеся продукты метаболизма арахидоновой кислоты оказывают выраженное биологическое действие на функцию клеток, тканей, органов и систем организма. *Вторая стадия* - патохимическая. Её суть состоит как в высвобождении из клеток готовых медиаторов, к которым относятся гистамин, серотонин, гепарин, а также в образовании новых медиаторов типа тромбоцитарноактивирующего фактора. *Третья стадия* - патофизиологическая начинается с того момента, когда образовавшиеся медиаторы вызывают нарушение функций клеток, органов и систем. Местно это проявляется повышением проницаемости сосудов, усилением хемотаксиса эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов, что вызывает воспаление. Воспаление на слизистых вызывает усиление слизиобразования и серозной жидкости. В органах, содержащих гладкую мускулатуру (бронхи, желудочно-кишечный тракт, матка), возникает спазм.

Псевдоаллергические механизмы второго типа связаны с неадекватным действием пептиды с анафилактической активностью, которые вызывают высвобождение медиаторов из тучных клеток, базофилов, тромбоцитов, нейтрофилов, приводят к агрегации лейкоцитов, спазму гладких мышц и другим эффектам.

## **11. Биологический смысл аллергических реакций. Принципы патогенетической терапии аллергий**

Под патогенетической терапией при аллергии понимают введение препаратов, препятствующих развитию патологических реакций. В зависимости от типа реакций принципы терапии будут различны:

при 1 типе будут эффективны антигистаминные препараты, препятствующие выделению основных медиаторов аллергии;

при 2 типе будут эффективны иммунодепрессивные препараты и симптоматическая терапия;

при 3 типе - иммунодепрессивная терапия и препараты НПВС, блокирующие циклооксигеназу и каскад арахидоновой кислоты, и симптоматическая терапия;

при 4 типе применяют иммунодепрессанты и симптоматическую терапию.

Как метод профилактики и лечения используется гипосенсибилизация, которая направлена на уменьшение выраженности сенсибилизации.

Часть 2 –(1,5 часа)

**Цель (части 2): Воспроизвести в эксперименте аллергические реакции, изучить их основные причины, механизмы развития и проявления.**

### **Опыт 1. Анафилактическая реакция сосудов лягушки.**

*Методика:* Для опыта взять лягушек, сенсибилизированных 3—5-кратным введением в лимфатический мешок по 0,3 мл нормальной лошадиной сыворотки с 3—4-дневными промежутками.

#### **А. Анафилактическая реакция брыжейки.**

Сенсибилизированную лягушку обездвигивают введением 10% уретана (1,5-2 мл в лимфатический мешок), закрепляют на дощечке спинкой кверху, правым боком к круглому отверстию. Затем извлекают брыжейку из брюшной полости и растягивают над круглым отверстием дощечки. Заметив основные показатели исходного кровообращения (степень кровенаполнения, просвет кровеносных сосудов, скорость кровотока и др.), наносят на брыжейку 5 капель антигена. После этого уже через 3-5 минут наблюдается выход форменных элементов крови из сосудов брыжейки в окружающие ткани. Некоторые мелкие сосуды при этом совсем запустевают, форменные элементы в них отсутствуют, но контуры стенок все же ясно видны. Еще через 1-2 минуты возникает замедление кровотока и стаз в более крупных сосудах брыжейки (в отдельных случаях стаз развивается уже впервые 2-3 минуты после нанесения на брыжейку антигена).

#### **Б. Анафилактическая реакция сердца лягушки.**

Сенсибилизированную лягушку закрепить на дощечке животом кверху. Пинцетом захватить и приподнять грудину, удалить ее нижнюю половину, обнажить сердце, снять перикард. При нанесении на сердце сенсибилизированной лягушке 6 капель нормальной лошадиной сыворотки наблюдать за изменением сердечных сокращений. Почти во всех случаях после отмывания сердца физиологическим раствором сердечная деятельность постепенно восстанавливается до нормы.

Через 15 минут на сердце вновь наносят 6 капель прежнего антигена. При этом реакция со стороны сердца отсутствует или же проявляется значительно слабее.

### **Опыт 2. Феномен Артюса (демонстрация).**

*Методика:* За 30-40 дней до начала занятий крысе вводят стерильно под кожу по 1 мл нормальной лошадиной сыворотки пятикратно, с 5-6 –дневными промежутками.

После 3-й, 4-й сенсибилизированной инъекции на месте введения сыворотки образуется инфильтрат с последующим развитием острого гиперергического воспаления с образованием некроза.

Результаты опыта запротоколировать. На основании полученных данных сделать вывод о причинах и механизмах развития местных аллергических реакций.

## Занятие 8 по теме: «Воспаление»

Цель: Изучить этиологию и патогенез воспаления.

Часть 1-(2 часа)

### Вопросы для обсуждения

1. Воспаление. Этиология. Внешние признаки. Классификация воспаления.
2. Альтерация в очаге воспаления.
3. Медиаторы воспаления. Провоспалительные цитокины.
4. Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления. Роль медиаторов воспаления, молекул адгезии (селектинов, интегринов), хемоаттрактантов (фрагмента C5a, лейкотриена B4, фактора активации тромбоцитов, MCP-1, лимфотоксин).
5. Фагоцитоз. Бактерицидные механизмы.
6. Отек и экссудация при воспалении. Медиаторы воспаления.
7. Нарушения обмена веществ в очаге воспаления.
8. Пролиферативная фаза воспаления. Биологическая сущность воспалительного процесса.
9. Патогенез хронического воспаления.

**Тестовые задания** (см. Тестовые задания по дисциплине «патофизиология, клиническая патофизиология» для студентов 3-его курса по направлению подготовки «Педиатрия» (Итоговый контроль и контроль по темам самостоятельной работы)//Сост.: Л.Н.Рогова, Е.И.Губанова, И.А.Фастова и др.; под общ.ред. Л.Н.Роговой. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017.-104с.).

Часть 2 –(2 часа)

**Цель части 2: Изучить этиологию и патогенез воспаления. Уметь определять стадию нарушения микроциркуляции в очаге воспаления.**

#### **Опыт 1. Изучение протеолитической активности гноя.**

*Методика:* В 6 пробирках развести гной. Методика разведения гноя: В 6 пробирок налить по 1 мл физиологического раствора. Затем в пробирку № 1 добавить 1 мл гноя, в разведении 1:10, после чего, размешав содержимое пробирки № 1, взять из нее 1 мл смеси и перелить в пробирку № 2. Аналогичным способом из нее взять 1 мл смеси, перелить в пробирку № 3 и т. д. Для создания идентичных условий опыта из последней пробирки удалить 1 мл смеси.

В каждую пробирку добавить по 2 мл 0,25% раствора казеина и поместить в термостат. Затем после извлечения штатива с пробирками из термостата добавить осторожно (по стенке пробирки) по 5 — 6 капель уксусной кислоты. Отметить наличие или отсутствие помутнения содержимого разных пробирок (помутнение наблюдают при неполном переваривании белка).

Результаты запротоколировать и занести в таблицу. На основании полученных данных сделать вывод о наличии или отсутствии протеолитической активности у гноя.

#### **Опыт 2. Изучение изменения кровообращения в очаге воспаления.**

*Методика:* У наркотизированной гексеналом лягушки приготовить препарат брыжейки кишки и изучить характер кровообращения в ее сосудах. Затем раскаленной на спиртовке иглой нанести ожог вблизи участка сосудистой сети, находящейся в поле зрения.

Результаты запротоколировать. На основании полученных данных сделать вывод о механизмах нарушения микроциркуляции в зоне воспаления.

## **1. Воспаление. Этиология. Внешние признаки. Классификация воспаления.**

Воспаление (inflammatio от лат. in-flammare - воспламенять) - сформировавшаяся в процессе эволюции реакция организма на местные повреждения, характеризующаяся явлениями альтерации, расстройствами микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией и пролиферации, направленными на локализацию, уничтожение и удаление повреждающего агента, а также на восстановление (или замещение) поврежденных им тканей.

Одним из патогенетических факторов развития пародонтоза является воспаление тканей пародонта.

Причина воспаления (флогоген, от лат. phlogosis - воспаление, синоним термина inflammatio)- любой фактор, способный вызвать тканевое повреждение. Различают флогогены внешние:

- биологические (бактерии, риккетсии, вирусы, грибки, животные-паразиты);
- физические (механическая, термическая, лучевая энергия);
- химические (кислоты, щелочи, боевые отравляющие вещества, скипидар, кротонное и горчичное масла и т. д.)

Флогогены внутренние: некроз ткани, гематома, образовавшиеся камни, отложение солей, иммунные.

Также различают инфекционные флогогены, вызывающие септическое воспаление и неинфекционные флогогены, вызывающие асептическое воспаление.

Патогенез воспаления включает в себя:

- альтерацию;
- расстройства микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией лейкоцитов в очаг воспаления;
- пролиферацию.

Внешние (клинические) признаки воспаления: краснота (rubor), припухлость (tumor), повышение температуры, или жар (calor), болезненность, или боль (dolor), и нарушение функций (functio laesa).

Покраснение связано с развитием артериальной гиперемии и "артериализацией" венозной крови в очаге воспаления.

Жар обусловлен увеличенным притоком крови, активацией метаболизма, разобщением биологического окисления.

Припухлость возникает вследствие развития экссудации и отека, набухания тканевых элементов, увеличения суммарного диаметра сосудистого русла в очаге воспаления.

Боль развивается в результате раздражения нервных окончаний различными биологически активными веществами (гистамин, серотонин, брадикинин), сдвига реакции среды в кислую сторону, возникновения дистонии, повышения осмотического давления и механического растяжения или сдавления тканей.

Нарушение функций воспаленного органа связано с расстройством его нейроэндокринной регуляции, развитием боли, структурными повреждениями.

Общие проявления воспаления: лихорадка, реакция кроветворной ткани с развитием лейкоцитоза, повышенная скорость оседания эритроцитов, ускоренный обмен веществ, измененная иммунологическую реактивность, явления интоксикации организма.

Изменение количества лейкоцитов в периферической крови: лейкоцитоз или реже лейкопения. Лейкоцитоз обусловлен активацией лейкопоэза и перераспределением лейкоцитов в кровеносном русле. К числу основных причин его развития относятся: стимуляция симпатoadреналовой системы; воздействия некоторых бактериальных токсинов, продуктов распада тканей, а также медиаторов воспаления (например, ИЛ-1, ГМ-КСФ, М-КСФ и др.)

Лихорадка развивается под влиянием поступающих из очага воспаления пирогенных веществ, таких как липополисахариды, катионные белки, ИЛ-1, ИЛ-6.

Изменение белкового профиля крови выражается в том, что при остром воспалении в крови накапливаются синтезируемые в печени "белки острой фазы" - С-реактивный белок, церулоплазмин, гаптоглобин, компоненты комплемента и др. Для хронического воспаления характерно увеличение в крови содержания альфа, бета- и особенно гамма-глобулинов.

Изменение ферментного состава крови выражаются в увеличении активности трансаминаз (АЛАТ - печень, АСАТ - сердце), гиалуронидазы, тромбокиназы и др.

Увеличение СОЭ из-за снижения отрицательного заряда эритроцитов, повышения вязкости крови, агрегации эритроцитов, изменения белкового спектра крови.

Изменение содержания гормонов в крови заключается, как правило, в увеличении концентрации катехоламинов, ГКС.

Изменения в иммунной системе и аллергизация организма выражаются в нарастании титра антител, появлении сенсibilизированных лимфоцитов в крови, развитии местных и общих аллергических реакций.

Кроме того, очаг воспаления может быть источником патологических рефлексов (например, развитие стенокардии при холецистите, аритмий сердца при аппендиците), а также источником интоксикации организма и сепсиса.

Виды воспаления (зависит от реактивности организма, локализации процесса, вида, силы и продолжительности действия флогогена:

- *альтеративное воспаление* характеризуется особой выраженностью явлений дистрофии (вплоть до некробиоза и некроза) (чаще всего в паренхиматозных органах и тканях (миокард, печень, почки, скелетные мышцы) при инфекциях и интоксикациях, поэтому называется еще паренхиматозным. При выраженных некробиотических изменениях альтеративное воспаление называется некротическим, например иммунокомплексное аллергическое воспаление (экспериментальный феномен Артюса и артюсоподобные реакции у человека);

- *экссудативно-инфильтративное воспаление* характеризуется преобладанием циркуляторных расстройств с экссудацией и эмиграцией над альтерацией и пролиферацией;

- *пролиферативное, или продуктивное, воспаление* отличается доминированием размножения клеток и разрастания соединительной ткани (туберкулез, сифилис, лепры, ревматизма и др., гранулематозные острые инфекционные процессы - брюшной и сыпной тиф, васкулиты разной этиологии и др., длительное раздражение кожи химическими веществами).

## **2. Альтерация в очаге воспаления.**

Альтерация (*alteratio* от лат. *alterare* - изменять), или дистрофия, - повреждение ткани, нарушение в ней питания (трофики) и обмена веществ, ее структуры и функции. Различают первичную и вторичную альтерацию.

Первичная альтерация является результатом повреждающего воздействия самого воспалительного агента и не является компонентом воспаления, а запускает его (ее выраженность зависит от свойств флогогена, а также реактивности организма и локализации) и включает в себя:

- 1) *тканевой распад*, при котором наблюдается:

- мутное набухание цитоплазмы клеток, явления их белковой, жировой и других видов дистрофии;

- резкое повышается проницаемости мембран клеток и клеточных органелл;

- изменения субклеточных структур (митохондрии набухают или сморщиваются, кристы их разрушаются; повышение проницаемости и повреждение мембран лизосом сопровождаются выходом разнообразных ферментов; изменяются форма и величина цистерн эндоплазматического ретикулума, в цитоплазме появляются везикулы, концентрические структуры; отмечаются краевое расположение хроматина, повреждение

мембраны ядра; в строме наблюдаются мукоидное и фибриноидное набухание вплоть до фибриноидного некроза, растворение коллагеновых и эластических волокон);

-2) усиленный обмен веществ («пожар обмена»): происходит усиление как окисления углеводов, так и гликолиза при активации соответствующих тканевых ферментов; увеличивается потребление кислорода воспаленной тканью; по мере накопления в очаге лейкоцитов, лизосомальные ферменты которых расщепляют углеводы преимущественно анаэробным путем, а также повреждения и снижения количества митохондрий в ходе альтерации явления окисления заметно ослабевают, а гликолиза – нарастают → расщепление углеводов не всегда доходит до конечных продуктов – углекислого газа и воды → дыхательный коэффициент снижается → в ткани накапливаются недоокисленные продукты углеводного обмена – молочная и трикарбоновые кислоты.

Вторичная альтерация является следствием воздействия на соединительную ткань, микрососуды и кровь высвободившихся внеклеточно лизосомальных ферментов и активных метаболитов кислорода, происходящих из активированных иммигрировавших и циркулирующих фагоцитов, отчасти – резидентных клеток, а также литический комплекс C5b-C9, образующийся при активации комплемента плазмы и тканевой жидкости.

В ходе первичной и вторичной альтерации высвобождаются большие количества разнообразных медиаторов и модуляторов воспаления.

Расстройства микроциркуляции развиваются стадийно вслед за воздействием воспалительного агента (хорошо прослеживаются под микроскопом в классическом опыте Ю. Конгейма на брыжейке лягушки):

1) кратковременный спазм артериол, сопровождающийся побледнением ткани вследствие рефлекторного возбуждения вазоконстрикторов от воздействия воспалительного агента продолжительностью от нескольких десятков секунд до нескольких минут.

2) артериальная гиперемия (лежит в основе двух основных внешних местных признаков воспаления – покраснения и повышения температуры ткани), обусловленная расширением артериол вследствие аксон-рефлекторного возбуждения вазодилататоров и непосредственными сосудорасширяющими эффектами медиаторов воспаления: нейропептидов, ацетилхолина, гистамина, брадикинина, простагландинов и др.

3) венозная гиперемия – истинная воспалительная гиперемия (развивается через несколько минут после воздействия воспалительного агента, характеризуется значительной продолжительностью и сопровождает весь ход воспалительного процесса). Механизм венозной гиперемии:

а) нарушения реологических свойств крови и собственно ее циркуляции (повышение вязкости крови вследствие ее сгущения, обусловленного экссудацией, потеря альбуминов, увеличение содержания глобулинов, изменение коллоидного состояния белков; усиление сопротивления кровотоку в результате краевого стояния лейкоцитов, набухания и агрегации эритроцитов; тромбообразование вследствие активации свертывающей системы крови; нарушение характера кровотока – замедление тока крови в осевой зоне, уменьшение краевой плазматической зоны);

б) изменения сосудистой стенки (потеря сосудистого тонуса вследствие паралича нервно-мышечного аппарата сосудов; снижение эластичности сосудистой стенки; набухание эндотелия и повышение его адгезивности, в результате чего просвет сосудов сужается, создаются условия для прилипания лейкоцитов к эндотелию);

в) тканевые изменения (сдавление венул и лимфатических сосудов отеком, инфильтрированной тканью; снижение упругости соединительной ткани).

4) стаз – проходящее нарушение кровотока может развиваться в некоторых разветвлениях сосудов воспаленной ткани и при возникновении повреждений сосудистой стенки и тромбов во многих микрососудах стаз становится необратимым (характерен для острого, быстро развивающегося, например гиперергического, воспаления).



### 3. **Медиаторы воспаления. Провоспалительные цитокины.**

Медиаторы (посредники) воспаления - это биологически активные вещества, ответственные за возникновение или поддержание тех или иных воспалительных явлений (в условиях нормальной жизнедеятельности организма, образуясь в различных органах и тканях в физиологических концентрациях, они ответственны за регуляцию функций на клеточном, тканевом уровне). Практически все медиаторы являются и модуляторами воспаления, т. е. способны усиливать или ослаблять выраженность воспалительных явлений.

Все медиаторы воспаления по происхождению делятся на гуморальные (образующиеся в жидких средах - плазме крови и тканевой жидкости) и клеточные.

#### Гуморальные медиаторы воспаления:

- производные комплемента:

- C5a и в меньшей степени C3a фрагменты - медиаторы острого воспаления (являются анафилатоксинами, т. е. либераторами гистамина из тучных клеток, повышают проницаемость посткапиллярных венул как прямо, так и опосредованно через гистамин; C5a des Arg, образующийся из C5a в плазме и тканевой жидкости под влиянием карбоксипептидазы N, не связан с гистамином, но является нейтрофилзависимым, т.е. повышает проницаемость микрососудов за счет лизосомальных ферментов и неферментных катионных белков, активных метаболитов кислорода, высвобождаемых из полиморфноядерных гранулоцитов; C5a и C5a des Arg привлекают нейтрофилы; C5a и C3a также высвобождают интерлейкин-1, простагландины, лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты, и синергистически взаимодействуют с простагландинами и веществом P);

- C3b опсонизирует патогенный агент и способствует иммунной адгезии и фагоцитозу;

- комплекс C5b-C9 ответствен за лизис микроорганизмов и патологически измененных клеток;

- кинины - вазоактивные пептиды, образующиеся из кининогенов ( $\alpha$ 2-глобулинов) под влиянием калликреинов в плазме (нонапептид брадикинин) и в тканевой жидкости (декапептид лизилбрадикинин, или каллидин). Пусковой фактор активации калликреин-кининовой системы - активация при повреждении ткани фактора Хагемана (XII фактор свертывания крови), превращающего прекалликреины в калликреины. Кинины опосредуют расширение артериол и повышение проницаемости венул путем контракции эндотелиальных клеток; сокращают гладкую мускулатуру вен и повышают внутрикапиллярное и венозное давление; угнетают эмиграцию нейтрофилов, модулируют распределение макрофагов, стимулируют миграцию и митогенез Т-лимфоцитов и секрецию лимфокинов; усиливают пролиферацию фибробластов и синтез коллагена и, следовательно, могут иметь значение в репаративных явлениях в патогенезе хронического воспаления; активируют рефлексы путем раздражения окончаний чувствительных нервов, что обуславливает возникновение воспалительной боли; вызывают или усиливают высвобождение гистамина из тучных клеток, синтез простагландинов многими типами клеток, поэтому некоторые из их основных эффектов –вазодилатация.

Активация фактора Хагемана запускает не только процесс кининообразования, но и свертывания крови и фибринолиза. При этом образуются фибринопептиды и продукты деградации фибрина, которые являются мощными хематтрактантами.

#### Клеточные медиаторы воспаления.

- эйкозаноиды (простагландин (ПГ) E<sub>2</sub>, лейкотриен (ЛТ) B<sub>4</sub> и 5-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (5-ГЭТЕ); в меньшем количестве, тромбоксан (Ткс) A<sub>2</sub>, ПГF<sub>2a</sub>, ПГB<sub>2</sub>, простаглицлин (ПГI<sub>2</sub>), ЛТС<sub>4</sub>, ЛTB<sub>4</sub>, ЛTE<sub>4</sub>, другие ГЭТЕ), образующиеся из лейкоцитов, особенно моноцитов и макрофагов. Главные эффекты: хемотаксис лейкоцитов, приводящий самоподдержанию лейкоцитарной инфильтрации (ПГ, Ткс и особенно ЛТ); будучи сильными вазодилататорами, усиливают гиперемии и,

следовательно, экссудацию; LTC<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTE, повышают проницаемость сосудов путем прямой контракции эндотелиальных клеток, а LTB<sub>4</sub> - как нейтрофилзависимый медиатор; ПГ и ЛТ имеют значение в генезе воспалительной боли (ПГЕ<sub>2</sub> повышает чувствительность рецепторов афферентных болевых нервных окончаний к брадикинину и гистамину, является сильным жароповышающим агентом);

- гистамин (Источники - базофилы и тучные клетки). Основной эффект: способность изменять просвет микрососудов и вызывать непосредственную контракцию эндотелиальных клеток венул вызывая первоначальные микроциркуляторные нарушения (через H<sub>2</sub>-рецепторы он расширяет артериолы, а через H<sub>1</sub>-рецепторы суживает венулы и, таким образом, повышает внутрикапиллярное давление. Через H<sub>1</sub>-рецепторы гистамин стимулирует, а через H<sub>2</sub>-рецепторы угнетает эмиграцию и дегрануляцию лейкоцитов. При обычном течении воспаления гистамин действует преимущественно через H<sub>2</sub>-рецепторы на нейтрофилах, ограничивая их функциональную активность, и через H<sub>1</sub>-рецепторы на моноцитах, стимулируя их. Таким образом, наряду с провоспалительными сосудистыми эффектами, он оказывает противовоспалительное действие.); осуществляет двунаправленную регуляцию пролиферации, дифференцировки и функциональной активности фибробластов и, следовательно, может иметь значение в репаративных явлениях; через H<sub>1</sub> рецепторы может запускать или усиливать синтез простагландинов, а через H<sub>2</sub>-рецепторы - угнетать. Модуляторные эффекты гистамина также опосредуются циклическими нуклеотидами;

- серотонин (нейромедиатор) у человека, кроме незначительного количества в тучных клетках, содержится также в тромбоцитах и энтерохромаффинных клетках. Основной эффект: способность изменять просвет микрососудов и вызывать непосредственную контракцию эндотелиальных клеток венул вызывая первоначальные микроциркуляторные нарушения наряду с гистамином; также стимулирует моноциты в очаге воспаления;

- лизосомальные ферменты (нейтральные протеиназы - эластаза, катепсин G и коллагеназы, содержащиеся в первичных, азурофильных, гранулах нейтрофилов). Основной источник - фагоциты - гранулоциты и моноциты-макрофаги (осуществляется в ходе их хемотаксической стимуляции, миграции, фагоцитоза, повреждения, гибели). Обеспечивают главным образом лизис уже убитых микроорганизмов. Основные же эффекты протеиназ - медиация и модуляция воспалительных явлений (сосудистая проницаемость, эмиграция, фагоцитоз), в том числе повреждения собственных тканей;

- неферментные катионные белки (содержатся как в азурофильных, так и в специфических гранулах нейтрофилов). Основной эффект: адсорбируются на отрицательно заряженной мембране бактериальной клетки путем электростатического взаимодействия, в результате этого нарушаются проницаемость и структура оболочки и наступает гибель микроорганизма, что является предпосылкой для последующего эффективного лизиса его лизосомальными протеиназами; также высвободившиеся катионные белки опосредуют повышение проницаемости сосудов (главным образом путем индукции дегрануляции тучных клеток и высвобождения гистамина), адгезию и эмиграцию лейкоцитов;

- цитокины (монокينات) (самые изученные интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли (ФНО). Основной источник: стимулированные моноциты и макрофаги, а также нейтрофилы, лимфоциты, эндотелиальные и другие клетки. Основной эффект: повышают сосудистую проницаемость (нейтрофилзависимым путем), адгезию и эмиграцию лейкоцитов; стимулируют нейтрофилы и моноциты к умерщвлению, поглощению и перевариванию внедрившихся микроорганизмов, а также усиливая фагоцитоз путем опсонизации патогенного агента, участвуют в непосредственной защите организма; стимулируют раневое очищение, пролиферацию и дифференцировку клеток, цитокины усиливают репаративные процессы; также могут опосредовать тканевую деструкцию (деградацию хрящевого матрикса и резорбцию кости) и, таким образом, играть роль в

патогенезе заболеваний соединительной ткани, в частности ревматоидного артрита. Действие цитокинов вызывает также ряд метаболических эффектов, лежащих в основе общих проявлений воспаления - лихорадки, сонливости, анорексии, изменения обмена веществ, стимуляции гепатоцитов к усиленному синтезу белков острой фазы, активации системы крови и т. д. Цитокины взаимодействуют между собой, с простагландинами, нейропептидами и другими медиаторами).

Цитокины (лимфокины) - полипептиды, продуцируемые стимулированными лимфоцитами (фактор, угнетающий макрофаги, макрофагаактивирующий фактор, интерлейкин-2). Основной эффект: координируют взаимодействие нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, регулируя таким образом воспалительную реакцию в целом;

- активные метаболиты кислорода, прежде всего свободные радикалы - супероксидный анион радикал, гидроксильный радикал, пергидроксил, вследствие наличия на их внешней орбите одного или нескольких непарных электронов обладают повышенной реактивностью с другими молекулами и, следовательно, значительным деструктивным потенциалом, который имеет значение в патогенезе воспаления

- нейропептиды (вещество P, кальцитонин-генсвязанный пептид, нейрокинин A) - вещества, высвобождаемые С-волоками в результате активации воспалительным агентом полимодальных ноцицепторов, играющих важную роль в возникновении аксон-рефлексов в конечных разветвлениях первичных афферентных (чувствительных) нейронов. Основной эффект: повышают проницаемость сосудов, и эта их способность во многом опосредована медиаторами, происходящими из тучных клеток. Между немиелинными нервами и тучными клетками имеются мембранные контакты, которые обеспечивают сообщение центральной нервной системы с очагом воспаления. Нейропептиды синергистически взаимодействуют в повышении проницаемости сосудов как между собой, так и с гистамином, брадикинином, C5a, фактором, активирующим тромбоциты, лейкотриеном B<sub>4</sub>; антагонистически - с АТФ и аденозином. Они оказывают также потенцирующее воздействие на привлечение и цитотоксическую функцию нейтрофилов, усиливают адгезию нейтрофилов к эндотелию венул. Кроме того, нейропептиды повышают чувствительность ноцицепторов к действию различных медиаторов, в частности простагландина E<sub>2</sub> и простаглицлина, участвуя, таким образом, в воссоздании воспалительной боли;

- ацетилхолин и катехоламины, высвобождающиеся при возбуждении холин- и адренергических структур. Ацетилхолин вызывает расширение сосудов и играет роль в аксон-рефлекторном механизме артериальной гиперемии при воспалении. Норадреналин и адреналин тормозят рост сосудистой проницаемости, выступая главным образом как модуляторы воспаления.

#### ***4. Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления. Роль медиаторов воспаления, молекул адгезии (селективных, интегринов), хемоаттрактантов (фрагмента C5a, лейкотриена B4, фактора активации тромбоцитов, MCP-1, лимфотоксин).***

Эмиграция (emigratio от лат. e-migrare - выселяться, переселяться) - выход лейкоцитов из сосудов в ткань является ключевым событием патогенеза воспаления. Осуществляется путем диапедеза главным образом через стенку венул (процесс полностью активный, требующий энергии и осуществляемый с усиленным потреблением кислорода и участием ионов кальция и магния, необходимых для контрактильных явлений в лейкоците).

Первоначально среди лейкоцитов эксудата в очаге острого воспаления преобладают гранулоциты (к 10-й мин от начала воспаления, максимальное количество через 4-6 ч), в основном нейтрофилы, а затем - моноциты-макрофаги (преобладают в очаге острого воспаления спустя 16-24 ч и достигают пика, как правило, на 3-й сут). Позже в очаге накапливаются лимфоциты.

Механизм эмиграции состоит в явлении хемотаксиса (И. И. Мечников).

Пусковой момент активации фагоцитов - воздействие на рецепторы (часто специфические) клеточных мембран разнообразных хемотаксических агентов (хематтрактантов: фрагменты комплемента, фибринопептиды и продукты деградации фибрина, калликреин, проактиватор пламиногена, фрагменты коллагена, фибронектин, метаболиты арахидоновой кислоты, цитокины, лимфокины, бактериальные пептиды, продукты распада гранулоцитов), высвобождаемых микроорганизмами или фагоцитами, а также образующихся в ткани в результате действия воспалительного агента или под влиянием самих фагоцитов → происходит дыхательный (респираторный, метаболический) взрыв, состоящий в резком повышении потребления кислорода и образовании активных его метаболитов, направленный на дополнительное вооружение фагоцита высокорепактивными токсическими веществами для более эффективного уничтожения микроорганизмов. Также в фагоците происходит повышенная выработка особых мембранных гликопротеинов, определяющих адгезивность фагоцита, понижение поверхностного натяжения мембраны и изменение коллоидного состояния участков цитоплазмы (обратимый переход из геля в золь), что создает условия для образования псевдоподий; активация актиновых и миозиновых микрофиламентов, лежащую в основе миграции; усиленная секреция с выделением веществ, облегчающих прикрепление лейкоцита к эндотелию, таких как лактоферрин, катионные белки, фибронектин, интерлейкины → лейкоциты выходят из осевого тока крови в плазматический (этому способствует нарушение реологических свойств крови, замедление кровотока, изменение его характера, в частности уменьшение краевой плазматической зоны) → происходит приклеивание лейкоцитов к эндотелию -развивается феномен краевого стояния лейкоцитов (вследствие возрастания адгезивных свойств и лейкоцитов, и главным образом эндотелиальных клеток за счет усиленной продукцией ими адгезивных гликопротеинов-селектинов: L-селектин экспрессируется постоянно на поверхности всех форм лейкоцитов, E-селектин появляется на поверхности мембраны эндотелиальных клеток через несколько часов после их активации цитокинами после повреждения тканей, P\_селектин синтезируется в эндотелиальных клетках постоянно и экспрессируется на поверхности при их активации, взаимодействуя со своими лигандами на мембране циркулирующих лейкоцитов) → первоначальный контакт лейкоцитов с эндотелием непрочен и под влиянием кровотока они перекатываются по поверхности фибриновой пленки (rolling) → более плотное прикрепление лейкоцитов к эндотелию происходит за счет появляющихся на поверхности лейкоцитов других молекул адгезии-интегринов, которые вступают в контакт со своими лигандами на поверхности эндотелиальных клеток (иммуноглобулинами ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1) → создаются условия для образования между лейкоцитом и эндотелием кальциевых мостиков → занявшие краевое положение лейкоциты выпускают псевдоподии, которые проникают в межэндотелиальные щели, и таким образом «переливаются» через эндотелиальный слой (сопутствующие факторы - повышенная сосудистая проницаемость и ток жидкости из сосуда в ткань) → оказавшись между эндотелиальным слоем и базальной мембраной, лейкоцит выделяет лизосомальные протеиназы, растворяющие ее, а также катионные белки, изменяющие коллоидное состояние базальной мембраны (обратимый переход из геля в золь), что обеспечивает повышенную проходимость ее для лейкоцита → иммигрировавшие лейкоциты отделяются от наружной поверхности сосудистой стенки и амебоидными движениями направляются к центру очага воспаления, что определяется градиентом концентрации хемотаксических веществ в очаге (дополнительный фактор - разность потенциалов между отрицательно заряженным лейкоцитом и положительным зарядом ткани, характеризующейся  $H^+$ -гиперонией).

Биологическое значение:

- внеклеточные бактерицидный и литический эффекты лейкоцитарных продуктов и фагоцитоз играют решающую роль в борьбе с флогогеном;

- одновременно, оказывая влияние на клетки, сосуды и кровь, компоненты лейкоцитов выступают как важные медиаторы и модуляторы воспаления, в том числе повреждения собственных тканей;

- осуществляя раневое очищение, фагоциты и их продукты создают предпосылки для репаративных явлений, в которых также играют определенную роль, стимулируя пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность фибробластов и других клеток;

#### **5. Фагоцитоз. Бактерицидные механизмы.**

Фагоцитоз – активный биологический процесс, заключающийся в поглощении чужеродного материала и его внутриклеточной деструкции специализированными клетками организма – фагоцитами.

Выделяют микрофаги (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) и макрофаги (моноциты крови и происходящие из них тканевые макрофаги: клетки фон Купфера печени, остеокласты, астроциты и клетки микроглии, альвеолярные макрофаги, перитонеальные макрофаги).

В ходе фагоцитоза различают 4 стадии:

1) стадия приближения фагоцита к объекту (за счет способности к хемотаксису);

2) стадия прилипания фагоцита к объекту (за счет опсопинов – Fc-фрагмент IgG, IgM, фрагмент C3b системы комплемента, C-реактивный белок и лизоцим);

3) стадия поглощения фагоцитом объекта (захват осуществляется путем постепенного обволакивания фагоцитом микробной клетки, т.е. по существу путем прогрессирующего прилипания поверхности фагоцита к поверхности микроба до тех пор, пока весь объект не будет "обклеен" мембраной фагоцита → поглощаемый объект оказывается внутри фагоцита, заключенным в мешок (фагосому), образованный частью мембраны фагоцитирующей клетки);

4) стадия внутриклеточных превращений поглощенного объекта (связана с дегрануляцией - т.е. переходом содержимого цитоплазматических гранул фагоцитов (лизоцим - растворяющий микробную стенку, лактоферрин - белок, связывающий железо и тем самым оказывающий бактериостатическое действие, миелопероксидазу, нейтральные протеазы, кислые гидролазы, белок, связывающий витамин В<sub>12</sub> и другие) внутрь фагосомы → убийство и переваривание микробов и других поглощенных объектов).

#### **6. Отек и экссудация при воспалении. Медиаторы воспаления.**

Экссудация (exsudatio от лат. ex-sudare - потеть) - выпотевание белоксодержащей жидкой части крови через сосудистую стенку в воспаленную ткань (соответственно жидкость, выходящая при воспалении из сосудов в ткань, называется экссудатом, что подчеркивает воспалительный характер выпотевающей жидкости, которая содержит до 8% белка в отличие от 2% трансудата), обуславливая один из внешних местных признаков воспаления – припухлость, а также боль (при сдавливании экссудатом окончания чувствительных нервов).

Механизм экссудации:

1) ведущий фактор - повышение проницаемости сосудов (венул и капилляров) в результате воздействия медиаторов воспаления (и иногда самого воспалительного агента) и сокращения эндотелиальных клеток (преимущественно венул) под действием гистамина, серотонина, брадикинина, С5а, С3а, лейкотриенов, которое далее поддерживается за счет повреждения сосудистой стенки лейкоцитарными факторами - лизосомальными ферментами и активными метаболитами кислорода (в процесс вовлекаются не только венулы, но и капилляры);

2) увеличение кровяного (фильтрационного) давления в сосудах очага воспаления вследствие гиперемии;

3) возрастание осмотического и онкотического давления в воспаленной ткани в результате альтерации и начавшейся экссудации и, возможно, снижение онкотического давления крови из-за потери белков при обильной экссудации.

В зависимости от качественного состава различают следующие виды экссудатов:

- серозный – с большой примесью слизи (при ожоговом, вирусном, аллергическом воспалении);

- фибринозный – с высоким содержанием фибриногена (при дифтерии, дизентерии, туберкулезе);

- гнойный – с большим количеством полиморфноядерных лейкоцитов, главным образом погибших и разрушенных (гнойные тельца), ферментов, продуктов аутолиза тканей, альбуминов, глобулинов, иногда нитей фибрина, особенно нуклеиновых кислот, обуславливающих высокую вязкость гноя (при кокковой инфекцией, патогенной грибковой инфекции, воздействии химическими флогогенами типа скипидара, отравляющих веществ);

- гнилостный — с наличием продуктов гнилостного разложения тканей (при присоединения патогенных анаэробов);

- геморрагический с большим содержанием эритроцитов (при туберкулезных поражениях (туберкулезный плеврит), чуме, сибирской язве, черной оспе, токсическом гриппе, аллергическом воспалении);

- смешанный - при воспалении, протекающем на фоне ослабленных защитных сил организма и присоединения вследствие этого вторичной инфекции (серозно-фибринозный, серозно-гнойный, серозно-геморрагический, гнойно-фибринозный).

Биологическое значение двояко:

- экссудация обеспечивает поставку в ткань плазменных медиаторов - активных компонентов комплемента, кининов, факторов свертывающей системы, ферментов плазмы, биологически активных веществ, высвобождаемых активированными клетками крови, которые совместно с тканевыми медиаторами участвуют в умерщвлении и лизисе микроорганизмов, привлечении лейкоцитов крови, опсонизации патогенного агента, стимуляции фагоцитоза, раневом очищении, репаративных явлениях;

- с экссудатом из тока крови в очаг выходят продукты обмена, токсины, т. е. очаг воспаления выполняет дренажную элиминативную функцию;

- с другой стороны, вследствие свертывания лимфы в очаге, выпадения фибрина, усугубления венозного застоя и тромбирования венозных и лимфатических сосудов экссудат участвует в задержке в очаге микробов, токсинов, продуктов обмена;

- при определенных условиях экссудация может приводить к осложнениям воспалительного процесса - поступлению экссудата в полости тела с развитием, например, плеврита, перикардита, перитонита; сдавлению близлежащих органов; гноеобразованию с развитием абсцесса, эмпиемы, флегмоны, пиемии.

## **7. *Нарушения обмена веществ в очаге воспаления.***

В очаге воспаления наблюдаются:

- ацидоз, или H<sup>+</sup>-гиперинония: вследствие нарушения обмена жиров, белков и распада нуклеиновых кислот в очаге нарастает содержание жирных кислот, кетоновых тел, полипептидов, аминокислот, нуклеотидов (АТФ, адениловая кислота), нуклеозидов (аденозин). Первоначально компенсированный тканевыми буферными системами и ускоренным кровью-и лимфоток ацидоз становится некомпенсированным по мере истощения буферных систем и замедления кровью- и лимфотока → создаются благоприятные условия для реализации разрушительных эффектов лизосомальных ферментов, в частности гликозидаз, расщепляющих углеводные компоненты матрикса соединительной ткани.

- дизиония: при разрушении клеток и усиленной диссоциацией в кислой среде солей нарастает содержание ионов калия, натрия, кальция. Вследствие опережающего повышения уровня внеклеточного калия нарушается соотношение ионов калия и кальция (дизиония).
- осмотическая гипертензия, или гиперосмия: повышение ионной и молекулярной концентрации вследствие расщепления крупных молекул до множества мелких при усиленном обмене веществ и тканевом распаде.
- повышение коллоидно-осмотического, или онкотического, давления (гиперонкия): в результате физико-химических изменений воспаленной ткани, расщепления белков до полипептидов и аминокислот с увеличением концентрации последних происходит увеличение дисперсности коллоидов, их способности притягивать и задерживать воду.

#### **8. *Пролиферативная фаза воспаления. Биологическая сущность воспалительного процесса.***

**Пролиферация** (proliferatio от лат. proles -потомство, ferre - создавать) - размножение местных клеточных элементов в очаге воспаления (развивается с самого начала воспаления наряду с явлениями альтерации и экссудации, но становится преобладающей в более поздний период процесса, по мере стихания экссудативно-инфильтративных явлений, первоначально в большей мере выражена на периферии очага; важнейшим условием прогрессирования пролиферации является эффективность очищения очага воспаления от микроорганизмов или другого вредного агента, продуктов альтерации тканей, погибших лейкоцитов (раневое очищение) макрофагами - гематогенного (моноциты) и тканевого (гистиоциты) происхождения и с помощью ферментов протеогликаназы, коллагеназы, желатиназы при регулирующем влиянии цитокинов.

Пролиферация происходит за счет мезенхимальных элементов стромы и элементов паренхимы органов. В ней участвуют камбиальные, адвентициальные, эндотелиальные клетки. В результате дифференцировки стволовых клеток соединительной ткани - полибластов - в очаге появляются эпителиоидные клетки, фиброциты и фибробласты - основные клеточные элементы, ответственные за репаративные процессы в очаге воспаления, которые продуцируют основное межклеточное вещество - гликозаминогликаны, а также синтезируют и секретируют волокнистые структуры - эластин, ретикулин и коллаген - главный компонент рубцовой ткани.

Главные регуляторы пролиферации – макрофаги как основные источники фактора роста фибробластов - термолabileного белка, стимулирующего пролиферацию фибробластов и синтез коллагена; также усиленно привлекают фибробласты в очаг воспаления за счет секреции фибронектина и интерлейкина-1; стимулируют пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, базальной мембраны и, таким образом, образование микрососудов.

Фибробласты зависят также от тромбоцитарного фактора роста, соматотропина, соматомединов, инсулиноподобных пептидов, инсулина, глюкагона.

Важную роль в пролиферативных явлениях играют кейлоны (термолabileные гликопротеины), происходящих из сегментоядерных нейтрофилов, механизм действия которых состоит в инактивации ферментов, участвующих в редупликации ДНК и ингибирующих таким образом клеточное деление. По мере снижения количества нейтрофилов в очаге воспаления уменьшается содержание кейлонов, что приводит к ускорению деления клеток или же усиленно продуцируют антикейлоны (стимуляторы деления); соответственно, деление клеток ускоряется, пролиферация усиливается.

Существенное значение в регуляции репаративных явлений имеют также реципрокные взаимоотношения в системе коллаген – коллагеназа, стромально-паренхиматозные взаимодействия (Д.Н. Маянский).

Пролиферация сменяется регенерацией, которая не входит в комплекс собственно воспалительных явлений, однако непременно следует им и трудно от них отделима и состоит в разрастании соединительной ткани, новообразовании кровеносных сосудов, в меньшей степени - в размножении специфических элементов ткани.

При незначительном повреждении ткани происходит относительно полная ее регенерация. При образовании дефекта он заполняется вначале грануляционной тканью - молодой, богатой сосудами, которая впоследствии замещается соединительной тканью с образованием рубца.

Исходы воспаления зависят от его вида и течения, локализации и распространенности:

- практически полное восстановление структуры и функции (возврат к нормальному состоянию - *restitutio ad integrum*) (при незначительном повреждении, когда происходит восстановление специфических элементов ткани);

- образование рубца +++(возврат к нормальному состоянию с неполным восстановлением) (при значительном дефекте на месте воспаления и замещении его соединительной тканью, что может не отразиться на функциях или же привести к нарушениям функций в результате: а) деформации органа или ткани (например, рубцовые изменения клапанов сердца) или б) смещения органов (например, легких в результате образования спаек в грудной полости в исходе плеврита);

- гибель органа и всего организма - при некротическом воспалении;

- гибель организма при определенной локализации воспаления - например, от удушья вследствие образования дифтеритических пленок на слизистой оболочке гортани. Угрожающей является локализация воспаления в жизненно важных органах

- развитие осложнений воспалительного процесса:

- а) поступление экссудата в полости тела с развитием, например, перитонита при воспалительных процессах в органах брюшной полости;

- б) образование гноя с развитием абсцесса, флегмоны, эмпиемы, пиемии;

- в) склероз или цирроз органа в результате диффузного разрастания соединительной ткани при пролиферативном воспалении;

- переход острого воспаления в хроническое.

Биологическая сущность воспалительного процесса двояка:

- важная защитно-приспособительная реакция, сформировавшаяся в процессе эволюции как способ сохранения целого организма ценой повреждения его части;

- это способ аварийной защиты организма, применяемый в том случае, когда организм не смог справиться с вредным агентом путем его физиологической элиминации и возникло повреждение;

- это своеобразный биологический и механический барьер, при помощи которого обеспечиваются локализация и элиминация флогогена и (или) поврежденной им ткани и ее восстановление или же возмещение тканевого дефекта за счет адгезии, умерщвления и лизиса бактерий, деградции поврежденной ткани, выпадения фибрина, свертывания лимфы в очаге, блокады кровеносных и лимфатических сосудов, размножения соединительнотканых клеток на границе поврежденной и нормальной ткани (демаркация), что препятствует всасыванию и распространению микробов, токсинов, продуктов нарушенного обмена и распада;

- дренажная функция: с экссудатом из крови в очаг выходят продукты нарушенного обмена, токсины;

- формирование иммунитета;

- как местный процесс при определенной локализации и распространенности воспаление может сопровождаться общими патологическими проявлениями (интоксикация, изменение реактивности и др.) и даже при обычном течении может приобретать вредное значение для организма;

- возникновение необычных по течению форм и осложнений.



## 9. *Патогенез хронического воспаления.*

Хроническое воспаление (гранулематозное) отличается от острого кроме продолжительного течения тем, что в воспалительных инфильтратах с самого начала скапливаются не полиморфноядерные лейкоциты на фоне нарушений микроциркуляции, а моноциты (раздраженные или активированные макрофаги) вследствие скопления в фагосомах персистирующих микроорганизмов (возбудители туберкулеза, проказы, листериоза, токсоплазмоза и т.д.) и дальнейшее привлечение лимфоцитов в очаг воспаления.

Механизм: привлечение новых моноцитов-макрофагов в зону локализации активированных макрофагов связано с хемоаттрактантами, выделяемыми активными макрофагами (лейкотриены С<sub>4</sub> и Д<sub>4</sub> и простагландины группы Е<sub>2</sub>, С<sub>3а</sub>, С<sub>5а</sub>, С<sub>567</sub>-фракции системы комплемента с высокой хемотаксической активностью под действием протеаз, секретируемых теми же макрофагами); активация ПОЛ в мембранах других клеток в зоне инфильтрации; лизосомальные ферменты (коллагеназа), секретируемые макрофагами, расщепляют коллаген → продукты частичной деградации коллагена обладают мощной способностью притягивать свежие моноциты в очаг воспаления; повышение проницаемости микрососудов (разуплотнение базальной мембраны капилляров или сокращение эндотелиальных клеток и обнажение межэндотелиальных щелей) → выход лейкоцитов из крови и их передвижение в сторону высокой концентрации хемоаттрактантов, где они присоединяются к другим клеткам инфильтрата → выделение фибронектина → прочное связывания с матриксом соединительной ткани, прежде всего с коллагеновыми волокнами («заякоривание») → поглощение и частичное разрушение микробные антигены в фаголизосомах макрофагов → в модифицированном виде эти антигены вновь «всплывают» на цитоплазматическую мембрану макрофага, где они вступают в комплексную связь с особыми белками, кодируемыми генами, которые детерминируют силу иммунного ответа → в таком сочетании антиген «распознается» Т-лимфоцитами, в мембране которых для этих целей тоже имеются участки («сайты» от англ. site - место) с Ia-структурами (этот канал взаимодействий макрофага и Т-лимфоцитов в очаге хронического воспаления называется антигензависимым и проявляется при хроническом воспалении, которое возникает при микробном заражении и протекает с явлениями гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ); также макрофаги выделяют вещества, усиливающие рост лимфоцитов и повышающие их активность (интерлейкин-1), в то же время активно пролиферирующие лимфоциты выделяют лимфокины, которые активируют макрофаги и резко усиливают их эффекторные функции в очаге хронического воспаления (повышают микробицидный потенциал макрофагов, и клетки начинают убивать микробы, которые до того в них безнаказанно паразитировали вследствие усиления слияния (конъюгации) фагосом с лизосомами и повышения активности фермента НАДФ-НАДФН-оксидазы, который отвечает за образование в мембранах фагосом О<sub>2</sub>- и Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub> - основных микробицидных начал фагоцитов), фактор, усиливающий агрегацию макрофагов, их пролиферацию, слияние макрофагов друг с другом с образованием гигантских многоядерных клеток, столь характерных для очагов хронического воспаления (в туберкулезных инфильтратах в легких).

### Особенности гранулемы:

- макрофаги в очаге воспаления имеют длительный жизненный цикл (недели, месяцы и даже годы);
- на этапе зарождения в гранулему приходят свежие моноциты с кровью, лимфоциты - с кровью и лимфой с недостаточно высокой микробицидной активностью;
- созревание гранулемы сопровождается накоплением в ней дифференцированных макрофагов, активно фагоцитирующих микробы;

- на заключительном этапе, в застарелой гранулеме число активно фагоцитирующих клеток уменьшается, но возрастает процент относительно инертных в смысле фагоцитоза эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток;
- раздраженные макрофаги усиленно вырабатывают особые гемопоэтины, которые стимулируют образование фагоцитов в костном мозге (колониестимулирующий фактор Меткалфа) и баланс смещается в сторону притока клеток в инфильтрат и его рассасывание невозможно;
- гибель собственных клеток организма вследствие гиперактивации ПОЛ, особенно на фоне несрабатывания системы антиоксидантной защиты;
- периодическое обострение хронического воспаления, когда в очаг приходят нейтрофилы и свежие макрофаги с высокой провоспалительной активностью;
- деструкция соединительной ткани в очаге мононуклеарной инфильтрации → разрастание волокнистых структур → возможность развития склероза с частичным или полным выключением специализированных функций органа вследствие накопления в гранулеме особого класса макрофагов, секретирующих фибробластстимулирующие факторы (при циррозах печени после вирусных гепатитов, хронических пневмониях, хронических гломерулонефритах и др.).

### **Занятие 9 по теме: «Патофизиология опухолевого роста»**

Цель: Изучить этиологию и механизмы развития опухолевого роста.

Часть 1-(2 часа)

#### Вопросы для обсуждения

1. Механизмы клеточного деления. Патофизиология клеточного деления.
2. Понятие «опухолевый» рост. Этиология опухолей. Основные свойства кацерогенных веществ.
3. Классификация опухолей. Отличия злокачественных и доброкачественных опухолей. Свойства опухолевых клеток *in vitro*.
4. Многостадийность кацерогенеза. Особенности патогенеза стадий опухолевого процесса.
5. Понятие о протоонкогенах, онкогенах, онкобелках. Роль онкобелков в инициации опухолевого роста.
6. Функции генов-супрессоров клеточного деления. Роль генов-супрессоров в инициации опухолевого роста.
7. Роль в канцерогенезе генов, регулирующих репарацию ДНК и апоптоз.
8. Взаимоотношение опухоли и организма. Паранеопластический синдром. Механизмы противоопухолевой резистентности организма.
9. Механизмы резистентности опухоли к терапевтическим воздействиям.

**Тестовые задания** (см. Тестовые задания по дисциплине «патофизиология, клиническая патофизиология» для студентов 3-его курса по направлению подготовки «Педиатрия» (Итоговый контроль и контроль по темам самостоятельной работы)//Сост.: Л.Н.Рогова, Е.И.Губанова, И.А.Фастова и др.; под общ.ред. Л.Н.Роговой. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017.-104с.).

Часть 2 –(1,5 часа)

Цель: Изучение методов перевивки опухолей и свойств опухолевых клеток.

**Опыт 1. Ознакомление с методом воспроизведения опухолей путем перевивки малигнизированной ткани.**

*Методика:* Мышь с саркомой «Рокера» наркотизировать эфиром, выстричь шерсть над опухолью. Кожу смазать йодом, сделать разрез, извлечь кусочек опухоли. В стерильных условиях кусочек опухоли промыть физиологическим раствором в чашке Петри и тщательно измельчить ножницами. Полученную тканевую взвесь в небольшом количестве физиологического раствора набрать в шприц и ввести 0,3—0,5 мл под кожу интактной мыши с соблюдением асептики. Через несколько дней после трансплантации под кожей появляется уплотнение ткани, а спустя 2—3 недели опухоль достигает больших размеров, развивается общая интоксикация и животное погибает.

Объясните, какие свойства опухолевых клеток обеспечивают развитие саркомы у мыши-реципиента.

#### **Опыт 2. Ознакомление с методом перевивки опухоли взвесью клеток.**

*Методика:* Мышь с асцитной формой карциномы Эрлиха наркотизировать эфиром. Работу проводить в стерильных условиях. С помощью шприца из брюшной полости отсосать 0,2 мл асцитической жидкости с раковыми клетками и развести ее в 1 мл физиологического раствора. Ввести 0,2 мл разбавленной асцитической жидкости в асептических условиях внутривнутрибрюшинно интактной мыши. У реципиента примерно через 10 дней накапливается асцитическая жидкость, а через 3 недели развивается общая интоксикация и животное погибает.

Объясните, какие свойства опухолевых клеток обеспечивают развитие карциномы у мыши-реципиента.

### ***1. Механизмы клеточного деления. Патофизиология клеточного деления.***

Деление клеток лежит в основе развития, роста организмов, их размножения, а также обеспечивает самообновление тканей на протяжении жизни организма и восстановление их целостности после повреждения.

Наиболее широко распространен *митоз* - не прямое деление (Рис. 1). Для митоза характерны сложные преобразования ядра клетки, сопровождающиеся формированием хромосом. Совокупность процессов называется *митотическим циклом*. После завершения деления клетка может вступить в период подготовки к синтезу ДНК. В это время в клетке усиленно синтезируются РНК и белки, повышается активность ферментов, участвующих в синтезе ДНК. Затем клетка приступает к синтезу ДНК. Две спирали старой молекулы ДНК расходятся, и каждая становится матрицей для синтеза новых цепей ДНК. Из одной клетки формируются две дочерние, которые содержат одинаковый набор хромосом и одни и те же гены. Митоз - это способ деления клеток, заключающийся в точном распределении генетического материала между дочерними клетками. Процесс собственно митотического деления клетки состоит из 4 фаз: профазы, метафазы, анафазы и телофазы. При образовании гамет (половых клеток – сперматозоидов и яйцеклеток) происходит деление клетки, называемое *мейозом* (Рис. 1). Исходная клетка имеет диплоидный набор хромосом, которые затем удваиваются. При мейозе хромосома (состоящая из двух хроматид) тесно переплетается своими частями с гомологичной ей хромосомой, и происходит *кроссинговер* (обмен гомологичными участками хромосом). Новые хромосомы расходятся и образуются клетки с диплоидным набором хромосом, который отличается от исходной (*рекомбинация*). Второе деление мейоза происходит без синтеза ДНК, поэтому количество ДНК уменьшается вдвое. Из исходных клеток с диплоидным набором хромосом возникают гаметы с гаплоидным набором. Из одной диплоидной клетки образуются четыре гаплоидных клетки. Фазы деления клетки, которые следуют за интерфазой, называются профазой, метафазой, анафазой, телофазой и после деления опять интерфаза.



Рис. 1. Митоз и мейоз

Полная трансформация клетки является следствием нескольких генетических событий — активации онкогена(ов) и инактивации гена(ов), осуществляющих супрессорные функции. В основе канцерогенеза лежит нарушение цикла деления. Клетки организма находятся в одном из трех возможных состояний: 1) в цикле; 2) в стадии покоя с сохранением возможности вернуться в цикл; 3) в стадии окончательной дифференцировки, при которой способность делиться полностью утрачена (таковы, например, нейроны головного мозга). Образовывать опухоли могут, естественно, только клетки, способные делиться.

На протяжении интерфазы существует ответственный момент, когда решается, войдет ли клетка в следующий цикл деления или предпочтет стадию покоя, в которой она может находиться неопределенно долго. В отличие от опухолевой клетки нормальная клетка подчиняется исходящим из организма сигналам (митогенный стимул). Если в определенный момент у нормальной клетки есть необходимые условия (достаточная масса и содержание белков, концентрация кальция, обеспеченность питательными веществами) и она к тому же получает митогенный стимул, то она вступает в очередной цикл деления. В отсутствие внешнего сигнала нормальная клетка выходит из цикла и в этом заключается ее коренное отличие от клетки опухолевой, которая побуждается к делению эндогенными стимулами. Процесс репликации ДНК продолжается несколько часов. За это время весь генетический материал должен быть воспроизведен абсолютно точно. В случае каких-либо отклонений продвижение клетки в цикле блокируется или она может подвергнуться апоптозу. Если же дефектны сами «контрольно-пропускные пункты», то дефекты генома не устраняются, передаются потомству и возникает опасность злокачественной трансформации клетки.

***Общая характеристика патологии тканевого роста (регенерация, атрофия, аплазия, метаплазия).***

При взаимоотношении организма с внешней средой возникают различные функциональные состояния: функциональное напряжение, снижение или извращение функции ткани (органа). В связи с этим могут наблюдаться различные патологические процессы: 1) атрофией; 2) гипертрофией (гиперплазией); 3) организацией; 4) регенерацией; 5) метаплазией; 6) дисплазией.

**Атрофия** (а - исключение, греч. trophe - питание) - прижизненное уменьшение объема клеток, тканей, органов - сопровождается снижением или прекращением их функции. Не всякое уменьшение органа относится к атрофии. В связи с нарушениями в ходе онтогенеза орган может полностью отсутствовать - агенезия, сохранять вид раннего зачатка - аплазия,

не достигают полного развития - гипоплазия. Если наблюдается уменьшение всех органов и общее недоразвитие всех систем организма, говорят о карликовом росте.

Атрофию делят на физиологическую и патологическую. Физиологическая атрофия наблюдается на протяжении всей жизни человека. Так, после рождения атрофируются и облитерируются пупочные артерии, артериальный (боталлов) проток; у пожилых людей атрофируются половые железы, у стариков - кости, межпозвоночные хрящи и т.д. Патологическая атрофия вызывается различными причинами, среди которых наибольшее значение имеют недостаточное питание, нарушение кровообращения и деятельности эндокринных желез, центральной и периферической нервной системы, интоксикации. Патологическая атрофия - обратимый процесс. После удаления причин, вызывающих атрофию, если она не достигла высокой степени, возможно полное восстановление структуры и функции органа.

Патологическая атрофия может иметь общий или местный характер. *Общая атрофия*, или *истощение*, встречаются в форме алиментарного истощения (при голодании или нарушении усвоения пищи); истощения при раковой кахексии (от греч. *kakos* - плохой, *hexis* - состояние); истощения при гипофизарной кахексии (болезнь Симмондса при поражении гипофиза); истощения при церебральной кахексии (поражение гипоталамуса); истощения при других заболеваниях (хронические инфекции, такие как туберкулез, бруцеллез, хроническая дизентерия и др.).

*Местная атрофия* возникает от различных причин. Различаются следующие ее виды: дисфункциональная; вызванная недостаточностью кровоснабжения; давлением; нейротическая; под воздействием физических и химических факторов.

**Гипертрофия (гиперплазия).** Адаптивный характер может иметь гипертрофия (от греч. *hyper* - чрезмерно, *trophe* - питание) - увеличение объема клетки, ткани, органа за счет размножения клеток или увеличения количества и размеров внутриклеточных ультраструктур. К адаптивным относятся два вида гипертрофии: нейрогуморальная гипертрофия (гиперплазия) и гипертрофические разрастания.

*Нейрогуморальная гипертрофия и гиперплазия* возникают на почве нарушений функции эндокринных желез (гормональные или коррелятивные гипертрофия и гиперплазия). Физиологическим прототипом таких гипертрофии и гиперплазии, имеющих несомненно приспособительное значение, может служить гипертрофия матки и молочных желез при беременности и лактации.

*Гипертрофические разрастания*, ведущие к увеличению размеров тканей и органов, возникают в результате различных причин. Они часто встречаются при хроническом воспалении (например, на слизистых оболочках с образованием полипов), при нарушениях лимфообращения в нижних конечностях и застое лимфы, что ведет к разрастанию соединительной ткани (развитие слоновости). Гипертрофическое разрастание жировой и соединительной ткани возникает при частичной или полной атрофии органа (*ложная гипертрофия*). Так, при атрофии мышц между их волокнами разрастается жировая ткань, при атрофии почки - увеличивается разрастание жировой ткани вокруг нее; при атрофии мозга утолщаются кости черепа; при снижении давления в сосудах разрастается их интима.

Все перечисленные процессы гипертрофического разрастания опорной ткани, заполняющей место, занятое органом или тканью, носят название *вакатной* (от лат. *vacuit* - пустой) *гипертрофии*.

**Организацией**, которая является одним из проявлений адаптации, называют замещение участка некроза или тромба соединительной тканью, а также инкапсуляцию. Замещение участка омертвения или тромботических масс соединительной тканью (собственно организация) происходит в том случае, когда массы подвергаются рассасыванию и одновременно в них врастает молодая соединительная ткань, превращающаяся затем в рубцовую). Об *инкапсуляции* говорят в тех случаях, когда омертвевшие массы, животные паразиты, инородные тела не рассасываются, а обрастают соединительной тканью и

отграничиваются от остальной части органа капсулой. Массы некроза могут пропитываться известью возникают петрификаты. Иногда во внутренних слоях капсулы путем метаплазии происходит образование кости. Вокруг инородных тел и животных паразитов в грануляционной ткани могут образовываться многоядерные гигантские клетки (гигантские клетки инородных тел), которые способны фагоцитировать инородные тела.

**Метаплазия** (от греч. *metaplasso* - превращать) - переход одного вида ткани в другой, родственной ей вид. Метаплазия чаще встречается в эпителии и соединительной ткани, реже - в других тканях. Переход одной ткани в другую наблюдается строго в пределах одного зародышевого листка и развивается при пролиферации молодых клеток (например, при регенерации, новообразованиях). Метаплазия всегда возникает в связи с предшествующей пролиферацией недифференцированных клеток, т.е. является *непрямой*. Не следует принимать за метаплазию гетеротопию или гетероплазию, когда эпителий появляется не на обычном месте вследствие порока развития.

Метаплазия эпителия может быть фоном для развития раковой опухоли.

**Регенерация** (от лат. *regeneratio* - возрождение) - восстановление (возмещение) структурных элементов ткани взамен погибших. В биологическом смысле регенерация представляет собой приспособительный процесс, выработанный в ходе эволюции и присущий всему живому. В жизнедеятельности организма каждое функциональное отправление требует затрат материального субстрата и его восстановления. Следовательно, при регенерации происходит самовоспроизведение живой материи, причем это самовоспроизведение живого отражает принцип ауторегуляции и автоматизации жизненных отправлений. Регенераторное восстановление структуры может происходить на разных уровнях - молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном, однако всегда речь идет о возмещении структуры, которая способна выполнять специализированную функцию. Регенерация - это восстановление как структуры, так и функции. Значение регенераторного процесса - в материальном обеспечении гомеостаза.

**Дисплазия.** Термин дисплазия, обозначающий своеобразный адаптивный процесс, принят в онкоморфологии. Он включает выраженные нарушения пролиферации и дифференцировки эпителия с развитием клеточной атипии и нарушением гистоархитектоники. **Клеточная атипия** представлена различной величиной и формой клеток, увеличением размеров ядер и их гиперхромией, увеличением числа фигур митоза, появлением атипичных митозов (см. *Патология клетки*). **Нарушения гистоархитектоники** при дисплазии проявляются потерей полярности эпителия, а иногда и тех его черт, которые характерны для данной ткани или данного органа (потеря гистоили органоспецифичности эпителия). Однако базальная мембрана не нарушается. Как видно, дисплазия – *понятие не клеточное, а тканевое.*

В соответствии со степенью пролиферации и выраженностью клеточной и тканевой атипии выделяют три стадии (степени) дисплазии: I - легкая (малая); II - умеренная (средняя); III - тяжелая (значительная).

Дисплазия встречается главным образом при воспалительных и регенераторных процессах, отражая нарушение пролиферации и дифференцировки клеток. Ее начальные стадии (I-II) трудно отличимы от патологической регенерации, особенно если учесть, что может возникать дисплазия и метаплазированного эпителия. Эти стадии дисплазии чаще всего обратимы. Изменения при тяжелой дисплазии (III стадия) значительно реже подвергаются обратному развитию и рассматриваются как предраковые - предрак. Иногда их трудно отличить от карциномы *in situ* («рак на месте»). Это хорошо прослежено при изучении материала повторных биопсий при раке шейки матки, желудка и других органов.

**2. Понятие «опухолевый» рост. Этиология опухолей. Основные свойства канцерогенных веществ.**

**«Опухолевый» рост** – это патологическая пролиферация клеток, отличающаяся от других видов патологических разрастаний тканей (гиперплазия, гипертрофия, регенерация после повреждения) **наследственно закрепленной способностью к неограниченному, неконтролируемому росту.**

Все факторы, вызывающие опухоли, называют канцерогенами. Агенты усиливающие действие канцерогенов, но сами не вызывающие опухолей или вызывающие их редко, называют коканцерогенами. Совместно действующие канцерогены называют синканцерогенами.

Канцерогенные факторы по характеру делят на три группы: физические, химические, и биологические.

Оценка совместного действия канцерогенов стала одной из наиболее актуальных проблем этиологии опухолевого процесса. Комбинированное или сочетанное действие вредных веществ зависит от: физико-химических свойств вредных факторов; величины доз (концентрации); длительности; кратности и последовательности воздействия.

Проявляется эффект действия в форме: аддитивности (эффект равен сумме); синергизма (эффект выше суммы); ингибирования (эффект ниже суммы).

Вредные последствия облучения на здоровье человека современная наука подразделяет на детерминированные и стохастические эффекты. Детерминированные эффекты в результате процессов ионизации и возбуждения атомов, образования высокоактивных радикалов, проявляются гибелью критического числа клеток, потерю которых организм не может компенсировать размножением оставшихся жизнеспособных клеток. Эффект в зависимости от характера облучения клинически проявляется нарушением функции отдельных органов или организма в целом, то есть развития острой лучевой болезни.

Биологическая эффективность хронического облучения в малых дозах с низкой мощностью ниже острого. Компенсаторные механизмы при таком облучении обеспечивают в течение длительного времени нормальную жизнедеятельность организма. По мере накопления повреждений они могут оказаться достаточными и нарушения проявляются клинически.

Стохастические (вероятностные) эффекты - злокачественные новообразования и генетические нарушения, обусловленные повреждением уникальных структур ДНК, могут проявляться в отдаленные сроки при повреждении ограниченного числа клеток. Они считаются беспороговыми. Вероятность их возникновения пропорциональна поглощенной дозе, тяжесть от величины поглощенной дозы не зависит. На таких позициях стоят МКРЗ (Международная комиссия по радиационной защите), НКДАР (научный комитет по действию атомной радиации) при ООН, МАГАТЭ (Международное агентство по атомной энергетике) и НКРЗ (национальная комиссия по радиационной защите) России. При оценке опасности облучения в малых дозах экстраполируют наблюдаемые эффекты при средних и больших дозах на единицу облучения, принимая, что начальный участок дозовой зависимости носит линейный характер. В пользу отсутствия порога аргументом является моноклоновый характер опухолей, то есть развитие из-за одной поломки в клетке (специфических мутаций и хромосомных aberrаций). Прямых доказательств такой гипотезы нет. Напротив многочисленные экспериментальные исследования и эпидемиологические наблюдения свидетельствуют, что стохастические эффекты наблюдаются лишь при превышении порога.

Злоупотребление алкоголя остается одной из чрезвычайно актуальных социальных проблем. Экспериментальные исследования и эпидемиологические наблюдения свидетельствуют об утяжеляющем действии алкоголя при действии радиации. Так, у лиц, подвергшихся облучению в малых дозах при аварии на ЧАЭС и зарегистрированных в наркологических кабинетах, заболеваемость с временной утратой трудоспособности была выше по сравнению с лицами, облученных в таких же дозах, но употребляющих алкоголь редко и в умеренных количествах. Утяжеляющее действие алкоголя подтверждено в

экспериментальных исследованиях. Установлена прямая связь риска заболевания раком от потребления табака и алкоголя.

Соответственно трем группам причин исторически сложились три основные теории о происхождении опухолей: химическая, биологическая (вирусная) и физическая, которые вначале противостояли друг другу. Однако в ходе накопления фактов выяснилось, что они на самом деле взаимодополняют друг друга. Эти теории слились в общее представление о трех группах причин опухолей.

### **3. Классификация опухолей. Отличия злокачественных и доброкачественных опухолей. Свойства опухолевых клеток *in vitro*.**

**Опухоль** - это патологическое разрастание клеток, характеризующееся их бесконтрольным делением и рядом других биологических особенностей, называемых анаплазиями (атипизмами). Под анаплазией понимают изменение структуры и биологических свойств опухолей, делающих их похожими на недифференцированные ткани. Этот термин введен ввиду формального сходства опухолевых клеток с эмбриональными (интенсивное размножение, усиленный анаэробный гликолиз). Опухолевые клетки принципиально отличаются от эмбриональных. Они не созревают, способны к миграции и инвазивному росту в окружающие ткани с разрушением их.

Для обозначения любой опухоли используется чаще всего один из латинско-греческих терминов: tumor, blastoma, neoplasma, oncos.

Для обозначения злокачественных опухолей к одному из перечисленных терминов добавляют слово malignus. Злокачественные опухоли из эпителиальных тканей обозначаются термином рак (cancer, carcinoma); из соединительной ткани - саркома (sarcoma, греч. - мясо)

Выделяют два вида опухолей:

Доброкачественные.

Злокачественные.

#### **Отличия злокачественных и доброкачественных опухолей:**

Доброкачественные опухоли состоят из хорошо дифференцированных клеток. Эти опухоли сохраняют типичную структуру ткани, из которой произошли. Злокачественные опухоли характеризуются потерей дифференцировки клеток, упрощением и атипизмом их строения.

Доброкачественные опухоли часто растут медленно, их рост может остановиться, а иногда наблюдается и обратное развитие (регрессия). Для злокачественных опухолей, как правило, характерен быстрый рост, который спонтанно не останавливается.

Доброкачественные опухоли имеют капсулу и растут экспансивно, т.е. не прорастают в окружающие здоровые ткани, а раздвигают их. Рост злокачественных опухолей является инвазивным (инфильтративным). Они не имеют капсулы и прорастают в окружающие ткани.

Доброкачественные опухоли не метастазируют, а злокачественные дают метастазы.

Доброкачественные опухоли хорошо поддаются хирургическому лечению, летальных исходов, как правило, не бывает. Злокачественные опухоли без лечения приводят к смерти.

Для злокачественных опухолей характерно рецидивирование.

Биологической особенностью злокачественных опухолей является кахексия.

Все разновидности атипизма можно разделить на два вида: характерные для добро- и злокачественных опухолей и характерные только для злокачественных опухолей.

#### **Биологические особенности, характерные для злокачественных и доброкачественных опухолей:**

1. Атипизм размножения - бесконтрольное деление клеток, которое включает: а) нерегулируемое размножение клеток и б) утрату верхнего «лимита» числа делений клетки (так называемого лимита Хайфлика). Т. о., опухолевые клетки приобретают способность к



бесконечному делению. Это в свою очередь ведет к их иммортализации - «бессмертию» данного вида клеток (но не индивидуального бессмертия отдельной клетки).

Атипизм дифференцировки (полное или частичное ингибирование созревания).

Метаболический и энергетический атипизмы включают: а) *интенсивный синтез онкобелков*. Эти белки обуславливают появление у клеток облигатных биологических особенностей: бесконтрольное деление, утрата лимита деления, иммортализация. Синтез онкобелков программируется активными клеточными онкогенами и в следовом количестве их неактивными предшественниками - протоонкогенами. Активные онкогены выявляются только в опухолевых клетках, протоонкогены - во всех нормальных клетках; б) *уменьшение синтеза и содержания гистонов* (белков супрессоров синтеза ДНК); в) *образование эмбриональных белков, например, α-фетопротеина*. г) *изменение способа ресинтеза АТФ* за счет усиления гликолиза. Усиление гликолиза в опухолевых клетках обуславливает их высокую выживаемость в условиях гипоксии; д) *феномен субстратных «ловушек»* заключается в усиленном захвате и использовании для энергообразования глюкозы, для построения цитоплазмы аминокислот, мембран клеток холестерина, для защиты от свободных радикалов и стабилизации мембран клеток α-токоферола; е) *снижение содержания в клетках опухолей циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)*, оказывающего тормозящее влияние на их деление и увеличение циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), стимулирующего пролиферацию клеток.

Физико-химический атипизм проявляется увеличением содержания в опухолевых клетках воды, ионов калия и уменьшением в них кальция и магния.

Функциональный атипизм проявляется нарушением функций клеток.

Антигенный атипизм состоит в разнонаправленном изменении антигенного состава опухолевых клеток - антигенном упрощении или появлением новых антигенов.

Морфологический атипизм делят на тканевой и клеточный. Тканевой атипизм сам по себе, без клеточного атипизма, характерен для доброкачественных опухолей. Заключается он в нарушении нормального соотношения тканевых структур. Клеточный атипизм в выраженной степени характерен для злокачественных опухолей и проявляется полиморфизмом формы и размера клеток, ядер и субклеточных структур.

Атипизм взаимодействия клеток опухоли с организмом заключается в том, что в отличие от нормальных клеток и тканей опухоли не вносят «полезного вклада» в целостную жизнедеятельность организма, а, напротив, часто нарушают ее. Примером может служить иммунодепрессия, а также оказание опухолью стрессового влияния, которое еще больше усиливает иммунодепрессию.

**Биологические особенности, характерные для злокачественных опухолей:**

- 1) Инфильтративный рост.
- 2) Метастазирование.
- 3) Рецидивирование.
- 4) Кахексия.

**Свойства опухолевых клеток *in vitro*:**

Отсутствие контактного торможения. Нормальные клетки в культуре делятся до тех пор, пока не образуется монослой, покрывающий дно сосуда. При этом деление прекращается (контактное торможение). Опухолевые клетки размножаются все время, образуя многослойную структуру (контактное торможение отсутствует).

Способность к делению без прикрепления к какой-либо поверхности. Опухолевые клетки, в отличие от нормальных, могут делиться, плаывая в жидкости и сохраняя сферическую форму.

Для роста опухолевых клеток не обязательно наличие в среде сыворотки крови.

Иммортализация (бессмертие) – отсутствие предела клеточного деления.

**4. Многостадийность канцерогенеза. Особенности патогенеза стадий опухолевого процесса.**

**Канцерогенез – длительный многостадийный процесс накопления генетических повреждений клетки.**

В канцерогенезе различают три стадии.

**Инициация опухолевого роста.** В этой стадии нормальная клетка приобретает нестабильность генома и способность к безудержному и бесконтрольному делению, однако остается под контролем тканевой и межклеточной регуляции роста.

Предполагаемые механизмы: а) онкобелки соединяются с рецепторами для факторов роста и образуют комплексы, генерирующие сигналы к делению клеток; б) онкобелки повышают чувствительность рецепторов к факторам роста или понижают чувствительность к ингибиторам роста; в) онкобелки действуют как факторы роста.

**Промоция происходит при участии дополнительных коканцерогенных факторов.** Главным в патогенезе этой стадии является реализация приобретенной способности клетки к безудержному и бесконтрольному размножению с **образованием первичного опухолевого узла**. Предполагаемые механизмы: амплификация онкогенов, активация новых протоонкогенов, дополнительные генные и хромосомные aberrации; включение промотора.

**Дальнейший рост и прогрессия опухоли.** Прогрессия - нарастание различных признаков злокачественности независимо друг от друга. Предполагаемые механизмы те же, что и в 2-ой стадии.

Однако наличие причины опухолей и даже включение механизмов канцерогенеза сами по себе еще недостаточны для возникновения и развития опухолей. Для этого необходимо снижение антибластомной (противоопухолевой резистентности). Без этого условия, как правило, невозможно развитие опухоли.

Под противоопухолевой резистентностью понимают устойчивость организма к возникновению и развитию опухолей.

### ***5. Понятие о протоонкогенах, онкогенах, онкобелках. Роль онкобелков в инициации опухолевого роста.***

Главными мишенями генетических поломок ДНК клетки являются:

два класса регуляторных генов – иницирующих клеточное деление протоонкогенов и ингибирующих клеточное деление – супрессорных генов (антионкогены);

гены, контролирурующие апоптоз;

гены, регулирующие репарацию ДНК.

Протоонкогены в нормальной клетке выполняют функцию акцельраторов клеточного деления, участвуя в переносе митогенного сигнала ростового фактора от клеточных рецепторов к ядру. Число протоонкогенов составляет несколько десятков и постоянно растет по мере изучения механизмов клеточного деления. Протоонкогены кодируют синтез Ras-белков, MAP-киназ (ERK1, ERK2), белков, активирующих транскрипцию (c-Jun, c-Fos, v-Jun, v-Fos), белков, «движущих» клеточный цикл (циклин-зависимые серин/треониновые протеинкиназы (Cdk) и сами циклины (G<sub>1</sub>-, S-, G<sub>2</sub>-циклины).

Под влиянием различных канцерогенных факторов: химических, физических и онковирусов, вследствие мутаций **протоонкогены** приобретают **доминантный признак** и превращаются в **онкогены**, кодирующие синтез онкобелков. Онкобелки активируют внутриклеточные сигнальные пути деления клеток без внешнего митогенного стимула. С помощью онкобелков опухолевая генетическая программа превращается в опухолевые признаки.

Полагают, что возможны четыре основных механизма активации протоонкогенов:

**1. Включение (вставка) промотора.** Промотор - это участок ДНК, с которым связывается РНК-полимераза, иницируя транскрипцию гена, в том числе и онкогена. Условием, необходимым для проявления активирующего промотора, является его расположение рядом с протоонкогеном. Роль промоторов для протоонкогена могут играть

ДНК-копии определенных участков онковирусов, а также мобильные генетические структуры (так называемые «прыгающие» гены), представляющие собой сегменты ДНК, способные перемещаться и встраиваться в разные участки генома клеток.

**Амплификация.** Под этим понимают увеличение числа протонкогенов, обладающих в норме небольшой следовой активностью; в результате этого общая активность протонкогенов значительно возрастает, что и может вести к опухолевой трансформации клетки.

**Транслокация протонкогенов.** Необходимым условием для этого является перемещение протонкогена в локус с функционирующим промотором.

**Мутация протоонкогенов.** Подтверждением роли мутаций в активации протонкогена являются опыты, в которых показано, что для опухолевой трансформации клетки достаточно введения в ее геном одной копии клеточного онкогена.

**Экспрессия активных клеточных онкогенов** вызывает увеличение синтеза онкобелков или синтез структурно измененных онкобелков.

#### **Онкобелки и их роль в опухолевой трансформации клеток**

**Онкобелки** - опухолевые (раковые) белки. Синтез их в больших количествах (или малых, но с измененной структурой) программируется активными клеточными онкогенами. С их помощью опухолевая генетическая программа превращается в опухолевые признаки и их совокупности, проявляющиеся атипизмами. В следовых количествах онкобелки образуются в нормальных клетках по коду протонкогенов. Онкобелки в нормальных клетках предположительно функционируют как регуляторы чувствительности их рецепторов к факторам роста или как синергисты последних. Общее количество онкобелков - более 20.

#### ***6. Функции генов-супрессоров клеточного деления. Роль генов-супрессоров в инициации опухолевого роста.***

Для возникновения опухолей у человека одной активации онкогенов недостаточно, поскольку бесконтрольному клеточному делению препятствуют гены-супрессоры (гены Rb, p-53, APC), обеспечивающие остановку митоза клетки в контрольно-пропускных пунктах (checkpoints). В первом контрольно-пропускном пункте происходит репарация повреждений ДНК, поскольку механизм контроля G<sub>1</sub>/S блокирует репликацию ДНК. При нарушениях процессов репарации индуцируется апоптоз. Во втором контрольно-пропускном пункте механизм контроля G<sub>2</sub>/M запрещает митоз до завершения репликации. Благодаря этому обеспечивается стабильность генома. В случае мутаций **гены-супрессоры** приобретают **рецессивный признак** по обоим аллелям, **активность их белков резко снижается**, клетка с генетическими поломками реализует свойство бесконтрольного размножения и создает клон себе подобных потомков. Объяснение образования рецессивных генов-супрессоров дано Кнудсоном, который предложил гипотезу канцерогенеза, известную как теория «двух ударов». Сущность ее такова - одна аллель рецессивного гена-супрессора наследуется от родителей («первый удар»), а вторая - результат мутации («второй удар»). Гипотеза Кнудсона имеет подтверждение при проведении цитогенетического или молекулярного исследования некоторых опухолей.

#### ***7. Роль в канцерогенезе генов, регулирующих репарацию ДНК и апоптоз.***

В процессе канцерогенеза мутации генов, отвечающих за репарацию ДНК и апоптоз, приводящие к снижению активности соответствующих ферментов, способствуют нарастанию нестабильности генома опухолевой клетки. Кроме того, наряду с бесконтрольной пролиферацией, в связи с низкой активностью или исчезновением генов, регулирующих апоптоз (bcl-2, bax), происходит резкое увеличение числа опухолевых клеток.

## **8. Взаимоотношение опухоли и организма. Паранеопластический синдром. Механизмы противоопухолевой резистентности организма.**

Взаимоотношения опухоли и организма весьма многообразны и противоречивы. С одной стороны, организм, являющийся для опухоли внешней средой, создает ей необходимые условия существования и роста (обеспечивая, например, ее кровоснабжение), а с другой — с большим или меньшим успехом противодействует ее развитию.

Развитие опухоли - интерактивный процесс (акты «агрессии» опухоли чередуются с ответными «контрмерами» организма). Исход этой борьбы predetermined громадным потенциалом «агрессивности» опухоли, с одной стороны, и ограниченностью защитных ресурсов организма — с другой.

**Иммунная защита.** Далеко не всякий возникший в организме клон опухолевых клеток превращается в злокачественную опухоль. Организм располагает определенными, хотя и ограниченными, средствами противодействия. На первых этапах действует система так называемой естественной неспецифической резистентности, способная элиминировать небольшое количество (от 1 до 1000) опухолевых клеток. К ней относятся естественные киллеры — крупные гранулярные лимфоциты, составляющие от 1 до 2,5 % от всей популяции периферических лимфоцитов, и макрофаги.

Специфический противоопухолевый иммунитет обычно развивается слишком поздно и не очень активен. Спонтанные опухоли животных и человека слабоантигенны и легко преодолевают этот барьер. Однако в некоторых случаях он, по-видимому, способен играть существенную роль.

**Паранеопластический синдром** - проявление генерализованного воздействия опухоли на организм. Его формы разнообразны — состояние иммунодепрессии (повышенная подверженность инфекционным заболеваниям), тенденция к повышению свертываемости крови, сердечнососудистая недостаточность, мышечная дистрофия, некоторые редкие дерматозы, пониженная толерантность к глюкозе, острая гипогликемия при опухолях больших размеров и другие.

Одним из проявлений паранеопластического синдрома является так называемая *раковая кахексия* (общее истощение организма), которая возникает в периоде, близком к терминальному, и часто наблюдается при раке желудка, поджелудочной железы и печени. Она характеризуется потерей массы тела, в основном из-за усиленного распада белков скелетных мышц (частично миокарда, а также истощения жировых депо, сопровождается отвращением к пище (анорексией) и изменением вкусовых ощущений. Одна из причин кахексии — повышенный (иногда на 20—50 %) расход энергии, обусловленный по-видимому, гормональным дисбалансом.

Механизмы противоопухолевой резистентности могут быть условно разделены по этапу и фактору канцерогенеза на три основных обобщенных вида:

Антиканцерогенные, адресованные этапу взаимодействия канцерогенного (причинного) фактора с клетками, органеллами, макромолекулами.

Антитрансформационные, адресованные этапу трансформации нормальной клетки в опухолевую и тормозящие его.

3. Антишеллюлярные, адресованные этапу превращения образования отдельных опухолевых клеток в клеточную колонию - опухоль.

**Антиканцерогенные механизмы** представлены тремя группами. К 1-ой группе относятся антиканцерогенные механизмы, действующие против химических канцерогенных факторов:

Реакции инактивации канцерогенов: а) окисление с помощью неспецифических оксидаз микросом, например полициклических углеводов; б) восстановление с помощью редуктаз микросом, например аминокрасителей - диметиламиноазобензола, о-аминоазотолуола; в) диметилирование — ферментативное или неферментативное; г)

конъюгация с глюкуроновой или серной кислотой с помощью ферментов (глюкуронидазы сульфатазы);

Элиминация экзо- и эндогенных канцерогенных агентов из организма в составе желчи, кала, мочи;

Пиноцитоз и фагоцитоз канцерогенных агентов, сопровождающиеся их обезвреживанием;

Образование антител против канцерогенов как гаптенов;

Ингибирование свободных радикалов антиоксидантами.

Ко 2-ой группе относятся антиканцерогенные механизмы, действующие против биологических этиологических факторов - онкогенных вирусов:

Ингибирование онкогенных вирусов интерферонами;

Нейтрализация онкогенных вирусов специфическими антителами.

Третья группа антиканцерогенных механизмов представлена механизмами, действующими против физических канцерогенных факторов - ионизирующих излучений.

Основными среди них являются реакции торможения образования и инактивации свободных радикалов (антирадикальные реакции) и перекисей - липидных и водорода (антиперекисные реакции), являющиеся, по-видимому, «медиаторами», через которые ионизирующие излучения, по крайней мере, отчасти, реализуют свое опухолеродное влияние. Антирадикальные и антиперекисные реакции обеспечиваются витамином Е, селеном, глутатион-дисульфидной системой (состоящей из восстановленного и окисленного глутатиона), глутатионпероксидазой (расщепляющей перекиси липидов и водорода), супероксиддисмутазой, которая инактивирует супероксидный анион-радикал, каталазой, расщепляющей перекись водорода.

### **Антитрансформационные механизмы**

За счет этих механизмов происходит ингибирование трансформации нормальной клетки в опухолевую.

К ним относятся:

1. Антимутационные механизмы, являющиеся функцией клеточных ферментных систем репарации ДНК, устраняющие повреждения, «ошибки» ДНК (генов) и поддерживающие благодаря этому генный гомеостаз;

2. Антионкогенные механизмы, являющиеся функцией специальных клеточных генов - антагонистов онкогенов и поэтому названные антионкогенами. Действие их сводится к подавлению размножения клеток и стимуляции их дифференцировки. О наличии антионкогенов в нормальных клетках свидетельствуют опыты группы Э. Стан-бридж и сотрудников. Они ввели в нормальную хромосому (11-я пара из клетки человека) в клетку опухоли Вильямса. В результате опухолевые клетки подверглись трансформации в нормальные клетки. В качестве косвенного аргумента в пользу антионкогенов называют отсутствие такого гена (так называемого Rb-гена) в 13-ой паре хромосом в клетках ретинобластомы и в их нормальных предшественниках - клетках сетчатки.

### **Антицеллюлярные механизмы**

Эти механизмы включаются с момента образования первых бластомных клеток. Они направлены на ингибирование и уничтожение отдельных опухолевых клеток и опухолей в целом. Факторами, включающими антицеллюлярные противоопухолевые механизмы, являются *антигенная и «клеточная» чужеродность* опухолей. Выделяют две группы антицеллюлярных механизмов: иммуногенные и неиммуногенные

1. **Иммуногенные** антицеллюлярные механизмы являются функциями иммунной системы, осуществляющей так называемый иммунный надзор за постоянством антигенного состава тканей и органов организма. Они делятся на специфические и неспецифические.

К *специфическим иммуногенным механизмам* относятся цитотоксическое действие, ингибирование роста и уничтожение опухолевых клеток: а) иммунными Т-

лимфоцитами-киллерами; б) иммунными макрофагами с помощью секретируемых ими факторами: макрофаг-лизина, лизосомальных ферментов, факторов комплемента, ростиингибирующего компонента интерферона, фактора некроза опухолей; в) К-лимфоцитами, обладающими Fc-рецепторами к иммуноглобулинам и благодаря этому проявляющими сродство и цитотоксичность к опухолевым клеткам, которые покрыты IgG. *Неспецифические иммуногенные механизмы. К ним относятся неспецифическое цитотоксическое действие, ингибирование и лизис опухолевых клеток: а) натуральными киллерами (НК-клетками), являющимися, как и К-лимфоциты, разновидностью лимфоцитов, лишенных характерных маркеров Т- и В-лимфоцитов; б) неспецифически активированными (например под влиянием митогенов, ФГА и др.); в) неспецифически активированными макрофагами (например, под влиянием БЦЖ или бактерий, эндотоксинами, особенно липополисахаридами из гамма-трицательных микроорганизмов) с помощью секретируемых ими фактора некроза опухолей (ФНО), интерлейкина-1, интерферона и др.; д) «перекрестными» антителами.*

## 2. Неиммуногенные антицеллюлярные факторы и механизмы.

К ним относят: 1) фактор некроза опухолей, 2) аллогенное торможение, 3) интерлейкин-1, 4) кейлонное ингибирование, 5) канцеролиз, индуцированный липопроотеидами, 6) контактное торможение, 7) лаброцитоз, 8) регулирующее влияние гормонов.

**Фактор некроза опухолей.** Продуцируется моноцитами, тканевыми макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, гранулоцитами, тучными клетками. Вызывает деструкцию и гибель опухолевых клеток.

**Интерлекин -1 (ИЛ-1).** Механизм антибластомного действия ИЛ-1 связан со стимуляцией К-лимфоцитов, Т-лимфоцитов-киллеров, синтезом ИЛ-2, который в свою очередь стимулирует размножение и рост Т-лимфоцитов (включая Т-киллеры), активацией макрофагов, образованием у-интерферона и, возможно, отчасти посредством пирогенного действия.

**Аллогенное торможение.** Применительно к опухолевым клеткам это подавление жизнедеятельности и уничтожение их окружающими нормальными клетками. Предполагают, что аллогенное торможение обусловлено цитотоксическим действием антигенов гистонесовместимых метаболитов и различием поверхности мембран.

**Кейлонное ингибирование.** Кейлоны — это тканеспецифические ингибиторы размножения клеток, в том числе и опухолевых.

**Канцеролиз, индуцированный липопроотеидами.** Канцеролиз - это растворение опухолевых клеток. Фракция *ц*-липопротеидов оказывает специфическое онколитическое действие. На ауто-, гомо- и гетерологические нормальные клетки эта фракция не оказывает литического влияния.

**Контактное торможение.** Полагают, что в реализации феномена контактного торможения принимают участие циклические нуклеотиды - циклический аденозин-3, 5-монофосфат (цАМФ) и циклический гуанозин-3,5-монофосфат (цГМФ). Увеличение концентрации цАМФ активирует контактное торможение. Напротив, цГМФ тормозит контактное торможение и стимулирует деление клеток.

**Лаброцитоз.** Кацерогенез сопровождается увеличением числа лабро-цитов (тучных клеток), продуцирующих гепарин, который ингибирует образование фибрина на поверхности клеток опухоли (фиксированных и циркулирующих в крови). Это препятствует развитию метастазов, благодаря торможению превращения ракового клеточного эмбола в клеточный - тромбо-эмбол.

**Регулирующее влияние гормонов.** Гормоны оказывают регулирующее влияние на антибластомную резистентность организма. Характерной особенностью этого влияния является его многообразие, зависящее от дозы гормона и вида опухоли.

Возникает вопрос: почему, несмотря на столь мощные антицеллюлярные механизмы, направленные против опухолевой клетки, последняя нередко сохраняется и превращается

в бластоми? Происходит это потому, что причины, вызывающие опухоли, одновременно (задолго до развития опухоли) обуславливают иммунодепрессию. Возникшая опухоль, в свою очередь, сама потенцирует иммунодепрессию. Следует отметить, что иммунодепрессия, возникшая вне связи с действием канцерогенов, например, наследственная Т-иммунная недостаточность (при синдроме Вискотта-Олдрича и др.), а также приобретенная (используемая при пересадке органов или развивающаяся при пересадке органов или развивающаяся при лечении цитостатиками) резко увеличивает риск возникновения опухоли. Так, иммунодепрессия при пересадке органов увеличивает риск развития опухоли в 50-100 раз. Препятствует уничтожению и, напротив, способствует сохранению опухолевых клеток и ряд других феноменов: антигенное упрощение; реверсия антигенов - появление эмбриональных белков-антигенов, к которым в организме имеется врожденная толерантность; появление особых антител, защищающих опухолевые клетки от Т-лимфоцитов и названных «блокирующими» антителами.

### ***9. Механизмы резистентности опухоли к терапевтическим воздействиям.***

Пролиферирующие клетки, как правило, более чувствительны к различным токсичным агентам чем клетки покоящиеся. Это объясняется тем, что только в пролиферирующих клетках происходит синтез ДНК, на подавлении которого и основано действие многих цитотоксических агентов. Ситуация осложняется тем, что в организме существует много тканей нормальное и быстрое обновление которых поддерживается субпопуляцией активно пролиферирующих клеток (кожа, слизистая оболочка кишечника кроветворные органы, половые железы). Эти ткани также сильно страдают при воздействии на организм цитотоксических соединений, что наблюдают в большинстве случаев химиотерапии при раке. Главная задача — определить так называемое терапевтическое окно, т.е. интервал доз того или иного лечебного агента обеспечивающий максимальное воздействие на опухоль и минимальное — на ткани организма.

В то же время кардинальное свойство опухоли — нестабильность генома и обусловленная ею клональная гетерогенность — способствуют непрерывной генерации в ней новых клеточных вариантов, из которых некоторые резистентны к цитотоксическим воздействиям. Именно эти клоны опухолевых клеток отбираются в процессе лечения онкологических больных что делает каждый последующий курс менее эффективным. Основными методами консервативного лечения злокачественных опухолей являются гормоно- и химиотерапия, в процессе которых обнаруживают феномен возникновения в опухолевых клетках соответствующего вида резистентности, в основе которой лежат специфические механизмы.

**Гормональная резистентность опухолей.** Среди гормональных соединений, способных эффективно регулировать рост клеток, наиболее распространенными и активно используемыми в клинической практике являются стероидные гормоны (андрогены и эстрогены, продуцируемые соответственно мужскими и женскими половыми железами, гормоны группы прогестин; кортикостероидные гормоны продуцируемые корой надпочечников). Под контролем половых стероидов и прогестин находятся преимущественно ткани половой сферы, то кортикостероидные гормоны (глюкокортикоиды) контролируют размножение некоторых клеток организма. Половые стероидные гормоны, проникая в клетки-мишени, активируют клеточное деление. Глюкокортикоидные гормоны и, частично, прогестины, ингибируют рост клеток.

Различают гормонально-зависимые (частично или полностью регулируемые стероидными гормонами) и гормонально-независимые (полностью выходящие из-под контроля) опухоли. Поэтому основной задачей является определение степени гормональной зависимости конкретной опухоли, что служит основанием для назначения гормонотерапии. Вслед за проникновением стероидных гормонов в клетки-мишени они образуют комплекс со специфическим белком-рецептором, локализованным в

цитоплазме. Гормонрецепторный комплекс транслицируется затем в ядро, где взаимодействует с определенными последовательностями ДНК, воздействуя тем самым на активность прилежащих генов. Таким образом, присутствие в клетке специфического рецептора — необходимое условие сохранения ею гормональной зависимости. Однако во многих опухолях специфический гормонсвязывающий рецептор отсутствует, поэтому они становятся гормонально-независимыми. Определение концентрации гормональных рецепторов в опухолевой ткани обязательно при раке яичника, молочной железы, простаты, аденокарциноме матки и др.

Опухолевая прогрессия может приводить к потере клетками специфических гормонсвязывающих рецепторов и в результате — к возникновению гормональной резистентности опухолей.

Существуют опухоли, клетки которых содержат гормонсвязывающие рецепторы, но утратили (полностью или частично) гормональную зависимость в результате тех или иных дефектов на нижележащих этапах соответствующих сигнальных путей. Кроме того, гормональная зависимость опухоли может резко снижаться в присутствии факторов роста, вызывающих активную клеточную пролиферацию. К такому же конечному результату может приводить и конститутивный (постоянный) синтез в некоторых опухолевых клетках рецепторов ростовых факторов и митогензависимых ферментов.

Гиперпродукция ростовых факторов и их рецепторов, активация сигнальных путей — процессы обуславливающие гормональную резистентность опухолей даже при сохранении последними специфических гормонсвязывающих рецепторов.

Понятие «прогрессии» подразумевает способность опухоли приспосабливаться к окружающей среде, в частности к действию цитостатических соединений. Повторяющиеся курсы гормонотерапии могут вызывать появление клонов опухолевых клеток с пониженной гормональной чувствительностью и лишь сочетание разных видов лечения может оказаться эффективным,

**Резистентность опухолей к химиопрепаратам.** Существует принципиальное положение, согласно которому опухолевые клетки не обладают какими-либо свойствами, которыми не были бы наделены клетки нормальные на тех или иных стадиях своего жизненного цикла. Один из типов такой резистентности обусловлен резким усилением в опухолевых клетках механизма, функционирующего и в норме. Так, в клетках разных типов существует универсальный механизм удаления ксенобиотиков — чужеродных соединений. Центральным звеном этого механизма является так называемый Р-гликопротеин - белок, который действует подобно насосу, активно связывая и выбрасывая из клетки чужеродные соединения различных типов. Этот феномен называют множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Для многих злокачественных опухолей характерен высокий уровень МЛУ, причем существенно увеличивающийся при продолжительном их контакте с различными химиопрепаратами. Молекулярный механизм этого явления — амплификация в опухолевых клетках.

Феномен МЛУ, хотя и не единственный, но практически наиболее важный способ защиты клетки от цитотоксического действия различных химиопрепаратов

## **Занятие 10 по теме: «Лихорадка»**

Цель: Изучить этиологию и патогенез лихорадки и особенности функционирования важнейших систем жизнеобеспечения при лихорадке.

Часть 1-(2 часа)

### Вопросы для обсуждения

1. Механизмы терморегуляции. Основные виды нарушений терморегуляции.



2. Определение понятия «лихорадка». Инфекционная и неинфекционная лихорадка. Основные отличия лихорадки от перегревания.
3. Виды пирогенов, их источники в организме.
4. Участие первичных и вторичных пирогенов в патогенезе лихорадки. Роль интерлейкинов.
5. Стадии лихорадки. Механизмы терморегуляции на разных стадиях лихорадки. Механизмы антипиреза.
6. Нарушение функционального состояния важнейших систем жизнедеятельности организма при лихорадке.
7. Биологическое значение лихорадки.
9. Понятие о пиротерапии. Принципы жаропонижающей терапии.

**Тестовые задания** (см. Тестовые задания по дисциплине «патофизиология, клиническая патофизиология» для студентов 3-его курса по направлению подготовки «Педиатрия» (Итоговый контроль и контроль по темам самостоятельной работы)//Сост.: Л.Н.Рогова, Е.И.Губанова, И.А.Фастова и др.; под общ.ред. Л.Н.Роговой. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017.-104с.).

**Цель: части 2 Изучить изменение функционирования важнейших систем жизнеобеспечения при лихорадке, определить стадии лихорадки по данным исследований.**

**Опыт: Изучение изменения дыхания и сердечной деятельности при развитии лихорадки.**

*Методика:* У кролика термометром измерить ушную и ректальную температуру. Подсчитать число сердечных и дыхательных движений в условиях фиксации животного.

Опытному кролику в краевую вену уха ввести пирогенал из расчета 10 мгк/кг веса животного. Через 20, 30, 40 и 60 мин произвести повторно измерение ректальной, ушной температуры, ЧСС и ЧД.

В динамике эксперимента у опытного кролика происходит подъем температуры.

Результаты запротоколировать. На основании полученных данных сделать вывод о нарушении деятельности важнейших систем жизнеобеспечения организма при развитии лихорадки, определить стадию развития лихорадки.

### **1. Механизмы терморегуляции. Основные виды нарушений терморегуляции.**

Температура тела является побочным продуктом всех биохимических процессов метаболизма первичных субстратов и макроэргических соединений (АТФ). Все процессы распада биологических субстратов приводят к выделению тепла. От температуры зависит изменение проницаемости клеточных мембран, возбудимости нервных и мышечных тканей. Постоянная температура тела может быть тогда, когда существует равенство между процессами теплопродукции и теплоотдачи.

Образование тепла, происходящее в химических процессах называется химической терморегуляцией. Важное значение имеет способность к регуляции теплоотдачи особенно у гомойотермных животных. Это физическая терморегуляция. Теплоотдача происходит главным образом за счет радиации (45-55% тепла при температуре комфорта), 15-30% тепла выводится конвекцией (нагреванием окружающего тело воздуха), испарением (при повышении температуры). Это процесс испарения пота с поверхности тела, и до 5% составляет кондукция.

Процессы теплоотдачи во многом определяются действием сердечно-сосудистой системы, потому что она способна к перемещению потока крови от глубоких тканей к поверхностным.

Температура тела в разных его участках даже у гомойотермных животных разная. Система терморегуляции должна поддерживать постоянной температуру ядра тела (то

есть всех тканей глубже 2 см от кожи), которая приблизительно равняется 37 градусам. Рецепторы терморегуляции расположены в организме фактически везде, но они могут иметь перепад температуры. Таким образом, периферические рецепторы оценивают разнообразную информацию о температуре, причем холодových, то есть активирующихся при понижении температуры рецепторов больше. Интерорецепторы также оценивают неодинаковые параметры в зависимости от функциональной активности органов. Центральные терморепрепторы также оценивают не одинаковую температуру, так как она может меняться в пределах 1-2 градуса. Информация о состоянии терморегуляции анализируется в гипоталамусе, где суммируются все термические сигналы. Передняя часть центра терморегуляции отвечает за теплоотдачу, задняя за теплопродукцию, химическую терморегуляцию.

Главным центром терморегуляции является гипоталамическая область (участвуют также все отделы от сегментарных центров СМ до коры). Термочувствительные нейроны (холодовые и тепловые) расположены преимущественно передней части, куда поступает информация от периферических терморепрепторов. Эта зона обладает и непосредственной чувствительностью к температурным колебаниям. Роль задней гипоталамической области заключается в том, что здесь происходит интеграция температурной информации и формирование эффекторных стимулов, управляющих физической и химической терморегуляцией. Роль центра терморегуляции заключается в том, чтобы сохранять температурный гомеостаз, уравнивая теплопродукцию и теплоотдачу. За счет этого суточные колебания допускаются в узких пределах от «установочной точки». Эта точка может быть изменена в двух случаях: либо при чрезвычайном воздействии (перегрев, замерзание, гипоксия), при этом данный механизм выводится из строя, во втором случае – это действие пирогенов, когда установочный механизм изменяется так, что установочная точка перемещается на более высокий уровень.

Механизм таков: существует три типа нейронов – тепловые, холодových и нейроны сравнения. Допускается, что они играют самую главную роль, так как генерируют сигналы стандартного характера, которые служат сигналом для стандартных термочувствительных нейронов. Если под воздействием пирогенов меняется функция нейронов сравнения, то это приводит к изменению сигнала, и соответственно, точки температурного гомеостаза. Есть и другое объяснение, что установочная точка определяется первичной чувствительностью тепло- и холодочувствительных рецепторов. Изменяется их восприимчивость, и тепловые подавляются, а холодových активируются, в результате нормальная температура воспринимается как пониженная. В результате перекрываются пути отдачи тепла, температура повышается и на этом уровне фиксируется на некоторое время. Имеет значение и гормональная регуляция.

Глюкокортикоиды тормозят развитие лихорадки, тиреоидные гормоны - усиливают.

## **2. Определение понятия «лихорадка». Инфекционная и неинфекционная лихорадка. Основные отличия лихорадки от перегревания.**

Лихорадка - типический патологический процесс, который характеризуется изменением терморегуляции и повышением температуры тела.

Лихорадку следует отличать от другого случая повышения температуры – перегревания (гипертермия). Гипертермия – это не запрограммированный ненамеренный процесс, а результат декомпенсации или поломки механизмов терморегуляции, характеризуется снижением теплоотдачи при увеличении теплопродукции. Это приводит к патологическому повышению температуры. Она может вызываться при действии высокой температуры окружающей среды, при действии ядов, разобщающих окислительное фосфорилирование. Считается, что гипертермия формируется без первичного инициирующего воздействия сигналов от иммунной системы. Она не может длиться долго, так как приводит к необратимым нарушениям гомеостаза, развивается

денатурация белков, гемолизу эритроцитов, что приведет к геморрагическому синдрому. При  $42.2^{\circ}$  наступают нарушения в работе нейронов, нарушается ориентация, возникает бред, повышается содержание внутри клетки кальция, развиваются судороги. Кроме повышения температуры в патогенезе особо важны:

- обессоливание и обезвоживание, что приводит к набуханию клеток, особенно мозговых;

- нарушение кровообращения вследствие сгущения крови;

- гипоксия, которая приводит к некробиозу клеток.

Лихорадка может считаться одним из механизмов врожденного иммунитета.

В зависимости от степени подъема температуры тела лихорадку делят на:

- субфебрильную  $t 37.1^{\circ} - 38.0^{\circ}\text{C}$  (то есть температура сердцевины тела повышается не более чем на  $1^{\circ}$ );

- умеренную  $t 38.1 - 39.0^{\circ}\text{C}$ ;

- высокую  $t 39.1 - 40.0^{\circ}\text{C}$ ;

- гиперпиретическую  $t$  выше чем  $40.0^{\circ}\text{C}$ .

### **3. Виды пирогенов, их источники в организме.**

Пирогенными веществами называются такие, которые при попадании в организм извне или образуясь внутри него, вызывают лихорадку. По происхождению их делят на экзогенные (инфекционные и неинфекционные) и эндогенные (лейкоцитарные). К инфекционным пирогенам относятся бактерии, вирусы, простейшие, грибы. Неинфекционные пирогены – это вещества, выделяющиеся при приступах подагры, аллергических реакциях, развитии опухолей, механических, ишемических и других повреждениях тканей. Экзогенные пирогены вносятся в организм вместе инфекционными агентами. характерными являются липополисахариды, входящие в состав наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Эндогенные образуются внутри организма, к ним относятся цитокины, которые синтезируются клетками в ответ на различные нарушения гомеостаза. Они обладают свойствами пирогенов, особенно интерлейкин 1 (ИЛ-1).

#### ***а. Участие первичных и вторичных пирогенов в патогенезе лихорадки. Роль интерлейкинов.***

По механизму действия пирогены делятся на первичные и вторичные.

Первичные пирогены, попадая в организм еще не вызывают лихорадки, а только запускают процесс, побуждающий собственные клетки к выработке специальных белковых веществ (вторичных пирогенов), которые в свою очередь действуют на механизмы терморегуляции и приводят к лихорадке. То есть первичные пирогены – этиологические факторы, вторичные патогенетические.

Синтез вторичных пирогенов осуществляется лейкоцитами (лейкоцитарные пирогены ЛП). В дальнейшем было установлено, что в синтезе ЛП принимают участие макрофагоциты (как подвижные, так и фиксированные в тканях. Данный синтез закодирован в геноме лейкоцитов. Он начинается в тот момент, когда первичные (бактериальные) пирогены попадают в микро- и макрофаги при фагоцитозе. В результате активизируется метаболизм, синтез БАВ, в том числе ИЛ, и выделение во внутреннюю среду.

Вторичные пирогены, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и др. влияют на возбудимость термочувствительных нейронов, прежде всего центральных, расположенных в гипоталамусе. Так существует два типа таких нейронов, обладающих ритмической активностью – тепловые, частота их разрядов повышается при повышении  $t^{\circ}$  омывающей их крови, и холодовые, увеличивающие активность при понижении  $t^{\circ}$  крови. Данные рецепторы имеют на своей поверхности рецепторы для ИЛ-1, при взаимодействии с ним нейроны меняют частоту своих зарядов, при этом у тепловых она снижается, а у

холодовых повышается. Такое соотношение воспринимается гипоталамусом как сигнал о понижении температуры крови. Повышается выработка тепла со снижением теплоотдачи. ИЛ-1 действует на нейроны совместно с простагландинами, которые осуществляют внутриклеточную передачу сигнала, и еще участвуют нейромедиаторы дофамин, серотонин.

Возникает рост температуры до определенного уровня, более высокого, так называемая установочная точка. То есть гипоталамус начинает воспринимать нормальную температуру как пониженную, активизируются симпатические центры, стимулируется сократительный и несократительный термогенез.

#### ***в. Стадии лихорадки. Механизмы терморегуляции на разных стадиях лихорадки. Механизмы антипиреза.***

Лихорадочный процесс протекает в три стадии.

Первая стадия (incrementi) подъем температуры отражает перестройку терморегуляции, в результате чего теплопродукция начинает превышать теплоотдачу. Преобладает ограничение теплоотдачи, так как это более экономный для организма механизм, хотя теплопродукция тоже усиливается. Это происходит за счет сужения периферических сосудов и уменьшения притока крови к тканям, тормозится потоотделение и испарение, появляется «гусиная кожа». Увеличение теплопродукции идет за счет активации обмена веществ в мышцах (сократительный термогенез), на фоне повышенного тонуса и дрожи, мышечная дрожь прекращается при  $t^{\circ} 39.0^{\circ}\text{C}$ . Возникает ощущение холода – озноб. Одновременно активизируется несократительный термогенез - образование тепла в органах, за счет усиления метаболизма и выделения большого количества макроэргов с образованием теплоты, это происходит за счет липолиза бурого жира. Дополнительно теплота образуется при действии токсинов на окислительное фосфорилирование, его разобщение.

Обычно данная фаза длится около 3-4 часов, но при некоторых состояниях может удлиняться или сокращаться.

Вторая стадия (fastigii) – стояния температуры, означает, что новая установочная точка достигнута. На высоте этой стадии терморегуляция осуществляется аналогично норме. Теплопродукция и теплоотдача уравновешены, больному ни жарко, ни холодно. При этом кожные сосуды расширены, дыхание учащено, ЧСС усилено,  $t^{\circ}$  кожи усилилась, мышечной дрожи и озноба нет, снижен диурез. Длительность этой фазы бывает от часов до недель (острая лихорадка до 2 недель, подострая до 6 недель, хроническая свыше 6 недель).

Третья стадия (decrementi) наступает при исчезновении экзогенных пирогенов, прекращении продукции эндогенных или под воздействием антипиретиков. В эту стадию резко усиливается теплоотдача, превышая теплопродукцию, так как установочная точка снижается (кожная и  $t^{\circ}$  крови воспринимаются гипоталамусом как повышенные). Стимулируется кожная вазодилатация и усиленное потение, увеличивается перспирация и диурез. Падение  $t^{\circ}$  не является простым следствием исчерпания ресурсов пирогенов, а имеет характер активной управляемой естественными антипиретиками реакции. От них поступает активный сигнал на прекращение программы лихорадки. К этим веществам относятся некоторые гормоны. Например, один из них аргинин-вазопрессин, чем выше его концентрация в промежуточном мозге тем ниже температура при лихорадке. Помимо него имеют значение окситоцин, АКТГ, альфа – меланоцитостимулирующий гормон, кортиколиберин и глюкокортикоиды.

#### ***4. Нарушение функционального состояния важнейших систем жизнедеятельности организма при лихорадке.***

В деятельности органов и систем наступают серьезные перемены. Каждый градус температуры повышает ЧСС на 8-10 ударов в минуту. Однако под влиянием

инфекционных токсинов может нарушаться данное правило, что ведет к ухудшению состояния из-за нарушения перфузии тканей. Тактахикардии способствуют катехоламины, тиреоидные гормоны, паратгормон, которые повышаются при лихорадочной реакции. Увеличиваются ударный и минутный объемы сердца, может повышаться АД (особенно в первую стадию). Меняется перераспределение крови между тканями и органами, и когда происходит критическое снижение  $t^{\circ}$  может развиться острая сосудистая недостаточность. На высоте лихорадки дыхание учащается в 2-3 раза, но при этом легочная вентиляция существенно не меняется, так как параллельно с учащением дыхания снижается их глубина (тахипноэ).

Система пищеварения при лихорадке подвергается изменениям – снижается секреция слюны (сухой, обложенный язык), снижается количество и качество желудочного сока, аппетит. Выделяемый при этом пироген кахексин вызывает анорексию.

В эндокринной системе активируется система гипоталамус – гипофиз-надпочечники, образуются стрессорные гормоны, а за счет активации тиреоидных гормонов происходит усиление основного обмена.

В ЦНС наблюдается разобщение процессов возбуждения и торможения, поэтому могут наблюдаться бессонница, чувство разбитости, усталость, головная боль. При инфекциях присоединяется интоксикация что может вызвать бред, потерю сознания, галлюцинации.

Изменение реактивности и резистентности при лихорадке. Общая реактивность повышается, что дает возможность организму легче справиться с заболеванием.

При лихорадке увеличивается, за счет сопровождающего стресса, антигипоксическая резистентность организма, ускоряется фагоцитоз и образование Ig.

Влияние лихорадки на процессы в ротовой полости: при продолжительной лихорадке понижается местный иммунитет полости рта из-за развития гипосалии, приводящей к накоплению оральной микрофлоры, вызывающей стоматиты и ангины. В этих условиях усиливается образование зубного налета, в котором находится больше количество ЛПС. За счет ЛПС зубной налет является активатором местных макрофагов, гранулоцитов и лимфоцитов, продукты которых разрушают зубы и десны, то есть приводят к возникновению кариеса, периодонтита и других воспалительных процессов в тканях полости рта.

### **5. Биологическое значение лихорадки.**

Биологический смысл лихорадки неоднозначен, то есть в этом процессе сочетается вредное и полезное. Повышенная  $t^{\circ}$  тела препятствует размножению многих видов возбудителей, но многие бактерии не теряют своей жизнеспособности, хотя повышенная температура способствует повышению чувствительности к лекарственным препаратам, особенно антибиотикам.

Лихорадка положительно влияет на ряд функций: возрастает интенсивность фагоцитоза, стимулируется выработка антител, увеличивается выработка интерферона. В положительном влиянии лихорадки на течение болезни большое значение принадлежит стрессу, повышающему неспецифическую резистентность организма.

Но усиление обменных процессов ведет к дополнительной нагрузке на ряд органов, особенно сердце и сосуды.

### **6. Понятие о пиротерапии. Принципы жаропонижающей терапии.**

В медицинской практике искусственно можно моделировать лихорадку с помощью введения особых веществ – лекарственных пирогенов (высокоочищенные препараты липополисахарида А2), такие как пирогенал, пирифер. Смысл заключается в том, что при лихорадке повышается проницаемость различных физиологических барьеров (ГЭБ) для антибактериальных и иных веществ. Также стимулируется неспецифическое звено иммунитета. Усиливается общая реактивность организма. При повышении  $t^{\circ}$  многие

микроорганизмы теряют свою активность, или же у них усиливается чувствительность к антибактериальным препаратам. Физиологическая лихорадка стимулирует эритро- и лейкопоз. Улучшаются тканевой метаболизм и оксигенация.

В качестве жаропонижающих средств используются нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота, парацетамол, амидопирин и др.), хинин, глюкокортикоиды и другие лекарства. Основной принцип действия этих препаратов заключается в блокировке выработки простагландинов-производных арахидоновой кислоты.

### ***Тестовые задания***

#### **Ситуационные задачи**

1. Правильно ли представлен на приведенной ниже схеме характер функциональных изменений при развитии лихорадки? Если нет, то в чем ошибка?  
Асептическое воспаление → активация нейтрофилов, моноцитов, тканевых макрофагов → синтез и выход в кровь из активированных клеток эндогенных пирогенов → действие на гипоталамический центр терморегуляции → повышение возбудимости холодочувствительных и снижение возбудимости теплочувствительных нейронов → усиление теплопродукции → повышение температуры тела.
2. Правильно ли представлен на приведенной ниже схеме характер и последовательность функциональных изменений при развитии лихорадки, вызванной введением бактериального пирогена? Если нет, то в чем ошибка?  
Бактериальный пироген → разрушение тканей → освобождение из разрушенных тканей эндогенных пирогенов → поступление их в кровотоки → действие пирогенов на гипоталамический центр терморегуляции → повышение возбудимости холодочувствительных и снижение возбудимости теплочувствительных нейронов → ограничение теплоотдачи → усиление теплопродукции → повышение температуры тела.
3. Утром у больной В., 32 лет, внезапно появилась сильная головная боль, слабость, боли в мышцах спины, конечностей, заложенность носа, озноб. Температура тела быстро поднялась до 39,2<sup>0</sup> С. Вызванный на дом врач диагностировал грипп.  
Каковы механизмы развития лихорадки в данном случае?

#### **Занятие 11 по теме: Экстремальные состояния - шок, кома, коллапс и стресс**

**Цель:** Изучить этиологию и патогенез экстремальных состояний — шок, кома, коллапс.

Часть 1-(2 часа)

#### **Вопросы для обсуждения**

1. Терминальные состояния. Клиническая и биологическая смерть.
2. Шок. Этиология шока. Значение исходного состояния и реактивности организма для исхода шока.
3. Общий патогенез шока. Стадии шока. Роль гормонов стресса в механизмах развития шока.
4. Изменение микроциркуляции, гемолимфоциркуляции при шоке.
5. Нарушение обмена веществ и функций жизненно важных органов при шоке.
6. Характерные особенности травматического шока.
7. Характерные особенности ожогового шока.
8. Характерные особенности септического шока.
9. Анафилактический шок. Гемотрансфузионный шок.
10. Кома. Виды коматозных состояний. Этиология и патогенез комы. Стадии комы.
11. Этиология и патогенез коллапса, обморока. Их отличие от шока.

**Тестовые задания** (см. Тестовые задания по дисциплине «патофизиология, клиническая патофизиология» для студентов 3-его курса по направлению подготовки «Педиатрия» (Итоговый контроль и контроль по темам самостоятельной работы)//Сост.: Л.Н.Рогова, Е.И.Губанова, И.А.Фастова и др.; под общ.ред. Л.Н.Роговой. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017.-104с.).

### **1. Терминальные состояния. Клиническая и биологическая смерть.**

Жизнь любого организма немислима без ее противоположности - смерти. Следовательно, умирание как переход организма из состояния жизни в состояние смерти в природе является естественным процессом, когда жизнедеятельность организма сначала нарушается, а затем и прекращается в результате его неизбежного старения.

Процесс старения протекает неодинаково у живых организмов различных видов, что и определяет неодинаковую продолжительность их жизни. Но, к сожалению, естественная смерть, обусловленная старением организма, в природе встречается чрезвычайно редко и скорее является не правилом, а исключением, ибо в процессе жизнедеятельности организма на него действует целый ряд патогенетических повреждающих факторов, обуславливающих наступление преждевременной смерти.

В процессе эволюции природа выработала систему защитных (компенсаторных) реакций, позволяющих организму бороться за сохранение жизни. Но если действие повреждающего фактора превосходит действие компенсаторных реакций - организм умирает, и этот процесс не может быть приостановлен без помощи извне. У человечества уже многие столетия назад созрела мысль о необходимости оказания помощи умирающему человеку, о необходимости борьбы с необоснованной смертью. Успешные единичные эмпирические попытки оживления подтверждали правильность этой мысли, но само по себе оно должно было оставаться «чудом» и случайностью до тех пор, пока не появилась теория, обосновывающая повседневную реальность оживления. Объективный ход развития медицины привел к тому, что наука, изучающая проблему оживления умирающего организма, смогла возникнуть и возникла лишь несколько десятилетий тому назад, получив название реаниматологии

Основными этапами умирания являются преагональное состояние, терминальная пауза, агония, клиническая и биологическая смерть. Одним из центральных понятий реаниматологии является понятие о клинической смерти как о конечном, но обратимом этапе умирания, как о состоянии, которое переживает организм в течение нескольких минут после прекращения кровообращения и дыхания, когда полностью исчезают все внешние проявления жизнедеятельности, однако даже в наиболее ранимых гипоксией тканях еще не наступили необратимые изменения. Продолжительность клинической смерти определяется тем временем, которое переживает кора головного мозга в отсутствие кровообращения и дыхания. В условиях нормотермии срок клинической смерти у человека не превышает 3-4 мин, максимум - 5-6 мин при быстром умирании на фоне внезапно возникшей, например, фибрилляции желудочков у относительно здорового до этого момента человека, т.е. когда не тратятся силы организма на борьбу с длительным истощающим умиранием. В последнем случае период обратимой (клинической) смерти может практически отсутствовать. Необратимые изменения в мозгу могут наступить с последним сокращением сердца, а иногда даже ранее. Многие зависит и от температуры окружающей среды. Известны случаи утопления в холодной воде, когда на фоне сохраняющихся сокращений сердца температура тела утопающего успевала снизиться на несколько градусов и в последующем его удавалось успешно реанимировать даже через 15-30 мин после извлечения из воды.

Вслед за клинической наступает смерть биологическая, представляющая собой необратимое состояние, когда оживление организма как целого уже невозможно, а восстановление отдельных функций (например, сердечной деятельности) с помощью реанимационных мероприятий теряет смысл.

Сущность реанимационных мероприятий сводится к возобновлению циркуляции оксигенированной крови в организме, в котором еще не наступили необратимые изменения, с помощью искусственного кровообращения и искусственного дыхания до тех пор, пока не восстановятся самостоятельная сердечная деятельность и дыхание, способные в дальнейшем обеспечить доставку органам и тканям необходимого количества кислорода.

## **2. Шок. Этиология шока. Значение исходного состояния и реактивности организма для исхода шока.**

Шок, как таковой не может считаться симптомом, болезнью или синдромом; его нельзя рассматривать отдельно от известных в клинике нозологических понятий, связанных с определенными поражениями. Поэтому шок - лишь длительное патологическое проявление системного масштаба, которое возникает в момент, когда первичные поражения по их силе или по времени их действия переходят за то, что можно назвать "шоковым порогом". Дальше этого порога кровотечение становится геморрагическим шоком, сепсис - септическим, шоком, костно-мышечная травма - травматическим шоком и т.д. Возникает общая реакция генерализованного типа. Никто не называет, шоком явления, ведущие к быстрой смерти, например, острое отравление или асфиксию. Однако только в 1940 г Minot и Blaiock утверди ли понятие шока как недостаточность периферического кровообращения из-за несоответствия размеров сосудистого ложа и объема внутрисосудистой жидкости. В последующие годы понятие «шок» претерпевало многие варианты определения. В 60-х годах произошли качественные изменения в изучении шока и оценке полученных результатов.

В настоящее время известно более ста патологических обстоятельств, могущих вызвать состояние шока. Но при всех типах шока, каким бы ни был начальный механизм, его вызвавший, общим конечным путем является "несоответствующая перфузия тканей", которая немедленно отражается на "несоответствующем клеточном метаболизме".

Во всех попытках выработать определение шока, выявляется ряд элементов, которые все время возобновляются, так называемые критерии шока, а именно:

- Существование промежутка времени, необходимого для появления общей ответной реакции организма, для всеобщей мобилизации энергетических и генетических механизмов организма.

- Анатомическая и функциональная целостность (по крайней мере - в начале) центральной нейроэндокринной системы, т.е. "диспетчера", способного распространить во всем организме реакцию, несущую силу шока. Обычно, черепно-мозговая травма и первичные коматозные состояния не сопровождаются шоком, предварительное истощение нейроэндокринных систем (при черепно-мозговых травмах) и энзиматических цепей клеток (при острых отравлениях) возникает появление лишь слабой общей ответной реакции, и смертельный исход наступает до возникновения подлинного состояния шока.

- Уменьшение эффективного циркулирующего объема крови (ЭЦОК).

- Возникновение расстройства клеточного метаболизма.

- Потенциально смертельный характер поражений, и их тенденция к самоподдержке и к необратимости.

Итак, шок, как таковой, не является причиной смерти, в действительности, одна и та же причина, вызвавшая состояние шока, является конечной причиной смерти. То есть, шок представляет собой одну из эволютивных возможностей организма по направлению к смерти. Иначе говоря - один из самых героических способов борьбы человеческого организма со смертью.

Шок - особое конфликтное состояние гомостаза организма, при котором происходит потеря гемореологического и метаболического равновесия с естественной тенденцией к салюухудшениго.

Шок - генерализованная реакция организма.

Пути генерализации при действии шокогеиноги фактора следующие:



1. ЦНС - связь организма с внешней средой.
2. Вегетативная нервная система - распространение шоковой реакции через медиаторы ацетилхолин, катсхоламины.
3. Эндокринная система.
4. Ферментная система клетки.
5. Геном клетки.

Между этими системами существуют структурные, функциональные и фармакологические взаимодействия. Интегрирование их обеспечивается генетическим кодом каждой клетки

Состояние реактивности определяет шоковый порог, и характер течения шока.

Выделяют реактивность видовую, групповую и индивидуальную. В основе индивидуальной реактивности лежат следующие факторы групповой реактивности: пол, возраст, конституция, состояние систем организма, таких как иммунных, эндокринных, нервной. Видовая реактивность несомненно зависит от пола. Так мужчины более устойчивы к боли, женский организм более устойчив к гипоксии и кровопотере это и приводит к тому, что шоковый патологический процесс развивается при разных уровнях повреждения. Нужно еще добавить, что в женском организме реактивность меняется в связи с менструальным циклом, беременностью.

Несомненна, роль возраста в развитии шока. Ранний детский возраст характеризуется низкой реактивностью. Это определяется неполным развитием нервной, эндокринной и иммунной систем, несовершенство внешних и внутренних барьеров. Самая высокая реактивность наблюдается в зрелом возрасте, постепенно снижаясь к старости. Интересны в этом отношении работы Аршавской В.В. В них экспериментальным путем было доказано различие тяжести, течения, исхода шока в зависимости от возраста.

Например, при воздействии электрическим током на конечность взрослых кроликов вызывало состояние глубокого шока, что в большей части случаев приводило к гибели организма. Раздражение задней конечности сильным током, вернее с таким же напряжением, что и в первом опыте, у крольчат первых дней жизни вызывает обобщенную двигательную реакцию в течение 1-2 мин, затем она прекращается и даже при длительном раздражении, порядка 2-3 часа, крольчонок ползает без каких либо отклонений от нормы. Но с другой стороны при эксперименте на собаках с развитием кровопотери было показано, что у взрослых собак быстро выключаются защитные механизмы и быстро проходит централизация кровообращения, а у щенков же защитные механизмы ещё не сформированы и потери относительно небольших объёмов крови приводит к смерти. К этому можно еще добавить, то, что анафилактический шок впервые реализуется с того момента, когда включаются в функцию хеморецепторы синокаротидной зоны.

Роль конституции в развитии шока прослеживается статистически. Так у гиперстеников часто возникает кардиогенный и ренальный шок. Гипостеники очень чувствительны к кровопотере, поэтому у них больше шансов в отличии от гиперстеников на развитие шока при кровопотере.

Роль нервной системы можно проследить в том, что при различном функционировании нервной системы выраженность фаз шока неоднозначны. Так у холерика ярко будет выражена эриктильная стадия шока, а у меланхолика по сравнению с ним она будет сглажена и менее яркая.

Неоднозначна роль стресса в развитии шока. В зависимости от того на какую фазу стресса, например, фазу тревоги или фазу истощения, приходится раздражитель будет изменяться тяжесть, течение и сроки наступления шока.

Предшествующие заболевания (лучевая болезнь, анемия, голодание.) снижают толерантность организма к шоку.

Можно ещё добавить, что на низкую устойчивость детского организма к кровопотере и другим потерям оказывают следующие факторы:

высокий уровень объема жидкости - до 70% всего объема в сутки, большая частота сердечных сокращений, менее эффективная регуляция сосудистого тонуса из-за преобладания симпатических влияний, лабильность терморегуляции.

В свою очередь при шоке происходит изменение реактивности. Происходит угнетение реактивности по отношению к инфекции и другим болезнетворным воздействиям. Угнетается фагоцитоз, изменяется чувствительность к лекарственным препаратам.

### **3. Общий патогенез шока. Стадии шока. Роль стресса в механизмах развития шока.**

Наиболее распространенная в клинике классификация Петрова и Постникова:

I. стадия - компенсированный шок. Стадия возбуждения или эректильного шока.

II. стадия - декомпенсированный шок. Стадия торможения или торпидная.

III, стадия - терминального шока. Преагональная.

Классификация, на наш взгляд, наиболее приближающаяся к актуальным знаниям в области патофизиологии шока такова:

1. Обратимый шок, имеющий три эволюционных этапа:

- ранний обратимый (с нормальным АД, с вазоконстрикцией в микроциркуляции - бледные кожные покровы, с клеточной гипоксией).

- поздний обратимый (пониженное АД, секвестрация, ферментативный метаболизм в клетке).

- устойчивый обратимый (безразличное АД, сладж, ДВК, ацидоз, недостаточность разных органов).

2. Необратимый шок (резко пониженное АД, активация лизосомальных ферментов, влекущая дезорганизацию и гибель клеток, расширение зон некроза, плазматическая генерализация гидролаз)

В зависимости от вида воздействия, вызвавшего шок, имеется классификация шоков по этиологии:

- травматический
- ожоговый или холодовой
- септический
- анафилактический, гемотрансфузионный, анафилактический и т.д.

#### **Общие патогенетические моменты имеются при шоках любой этиологии:**

1. Понижение-ОЦК в сочетании с увеличением резистентности сосудов за счет катехоламинов.

2. Гипоксия, молочнокислый ацидоз.

3. Реодинамические расстройства.

4. Клеточная гипоксия, недостаточный энергогенез, за чем следует скопление шлаков и ацидоз.

5. Появление очагов некроза.

6. Поражение клеточного ядра, нарушение цепей ДНК и необратимая дезорганизация клеток.

По силе, длительности и задетому топографическому пространству шок проходит через два почти одновременных больших этапа: внеклеточный и внутриклеточный.

Внеклеточный этап включает в себе все изменения нейроэндокринной регуляции, а также изменения циркуляции системных жидкостей (микроциркуляции, лимфатической циркуляции и интерстициальной).

Внутриклеточный этап быстро сочетается с предыдущим благодаря потоку информации в виде нервных импульсов, которые проходят через оболочку клетки и доходят до конечных точек внутри полинуклеотидной цепи генетического кода. Этот этап включает в себе все

#### **Внеклеточный этап развития шока**

Пуском в возникновении шока является чрезмерная афферентная импульсация. Причем она может быть болевой (травма) и не болевой (за счет раздражения рецепторов органов и тканей вследствие нарушения кровообращения гипоксией, расстройства метаболизма).

Избыточная информация, особенно болевая, поступая по афферентным путям в различные отделы головного мозга (ретикулярную формацию, гипоталамус, кору), вызывает их возбуждение с формированием защитных реакций, интенсивность которых становится избыточной. Происходит экстренная мобилизация скелетной мускулатуры, многократно усиливается активность неспецифических адаптационных систем, таких как симпатoadреналовая и гипофизарно-кортико-адреналовая с соответствующими периферическими эффектами, усиливается поступление в кровь нейрогипофизарных гормонов и энзиматических веществ - глюкозы и жирных кислот.

С другой стороны, также экстренно происходит торможение, тех функций организма, которые в данных условиях не способствуют выживанию организма. Это функции пищеварения, размножения, пролиферации, функции экскреции и т.п.

Перечисленные неспецифические адаптационные механизмы свидетельствуют о развитии стресс-реакции.

#### **4, 5. Изменение микроциркуляции, гемолимфоциркуляции при шоке. Нарушение обмена веществ и функций жизненно важных органов при шоке.**

Насыщение крови гормонами симпатoadреналовой системы приводит к вазоконстрикции периферических сосудов. Причем начальный спазм возникает за счет активации  $\alpha$ -адренорецепторов сосудов, в том числе в прекапиллярных сфинктерах. Часть территории организма обескровливается. «Пожертвованными» территориями становятся кожа и почки, спланхническая циркуляция, а позже и скелетная мускулатура, в которой преобладают  $\beta$ -рецепторы. Спазм сосудов минует микроциркуляцию коронарной, мозговой, гипофизарной, тиреоидной областей, коры надпочечников и диафрагмы. Первым последствием спазма является мобилизация крови в центральных сосудах и шунтирование некоторых органов и тканей. Причем вазоконстрикции подвергаются не только резистивные (артериальные), но и емкостные сосуды (венозные), в которых в норме сосредоточено около 80% всего внутрисосудистого объема крови. Одновременно с сосудами кровеносными, спазмам подвергаются лимфатические узлы и сосуды. Это способствует пополнению ОЦК лимфой в объеме 2-4 литра. Вазоконстрикторная реакция на уровне микроциркуляторного русла представляет собой настоящую «аутоотрансфузию» и является причиной централизации кровообращения, когда кровь, минуя капилляры «пожертвованных» органов из артериол по артериоловенулярным анастомозам, поступает в венозный отдел. И за счет централизации кровообращения обеспечивается лучшее снабжение кровью сердца, мозга, печени. Все перечисленное подчеркивает адаптивное действие гормонов стресса.

В этот период наблюдается увеличение ЧСС за счет стимуляции ( $\beta$ -адренорецепторов, и как следствие этого - увеличении УВ и МОК. Поэтому в целом - САД возрастает за счет повышения ОПС и МОК. Отражением возбуждения коры в этот период является речевая и двигательная активность пострадавшего. Данный период шока называют эректильной фазой или ранним обратимым шоком. Таким образом, в патогенезе шока пусковыми являются нейроэндокринные механизмы. Изменения гемодинамики и микроциркуляции является отражением нарушенной регуляции.

При определенной продолжительности обходного кровотока начинается кислородное голодание клеток в данной области микроциркуляции и начинается накопление продуктов неполного окисления питательных веществ, биологически активных веществ. В норме не все капилляры перфузируются постоянно. Основным фактором, регулирующим капиллярную перфузию, является гистамин. При нормальной перфузии уменьшается освобождение гистамина из тучных клеток и возникает вазоконстрикция, которая сменяется дилатацией по мере развития локального ацидоза и

гипоксии, что вызывает освобождение гистамина из клеток. Полная вазодилатация может увеличить объем сосудистого ложа примерно в 3 раза. Прекапиллярные сфинктеры расслабляются, в то же время посткапиллярные сфинктеры и венулы остаются в состоянии спазма, в результате в микроциркуляторном русле депонируется кровь и происходит агрегация эритроцитов в виде монетных столбиков, агрегация тромбоцитов и образование микротромбов. Активированные лейкоциты увеличивают сосудистую проницаемость. В этот период происходит дальнейшее снижение объема циркулирующей крови за счет депонирования.

#### **6. Характерные особенности травматического шока.**

Травматический шок. Возникает при тяжелых травмах органов брюшной и грудной полостей, опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся даже минимальными кровопотерями. Увеличение кровопотери в этих случаях утяжеляет развитие шока. В его течении выделяют эректильную и торпидную стадии. В эректильной стадии отмечаются речевое и двигательное возбуждение, бледность кожных покровов, тахикардия, временное повышение кровяного давления. Эти признаки в значительной мере связаны с активацией симпатoadреналовой системы.

Эректильная стадия переходит в торпидную. Клиническая картина этой стадии была описана в 1864 г. выдающимся отечественным хирургом Н. И. Пироговым: «С оторванной рукой или ногой лежит такой ооченелый на перевязочном пункте неподвижно. Он не кричит, не вопит, не жалуется, не принимает ни в чем участия и ничего не требует: тело холодное, лицо бледное, как у трупа; взгляд неподвижен и обращен вдаль; пульс, как нитка, едва заметен под пальцем и с частыми перемирками. На вопросы ооченелый или вовсе не отвечает, или только про себя чуть слышно шепотом, дыхание тоже едва приметно. Рана и кожа почти нечувствительные». Описанные признаки свидетельствуют о продолжающейся активации симпатoadреналовой системы (бледная, холодная кожа, тахикардия) и об угнетении функции центральной нервной системы (сознание затемнено, хотя полностью и не выключено, угнетение болевой чувствительности). Ведущими патогенетическими звеньями являются болевое раздражение и развивающаяся гиповолемия.

#### **7. Характерные особенности ожогового шока.**

Ожоговый шок. Возникает при обширных и глубоких ожогах, охватывающих более 15% поверхности тела, а у детей и пожилых лиц - даже при меньших площадях. При этом уже в первые 12-36 ч резко увеличивается проницаемость капилляров, особенно в зоне ожога, что ведет к значительному выходу жидкости из сосудов в ткани. Большое количество отечной жидкости, главным образом в месте повреждения, испаряется. При ожоге 30 % поверхности тела у взрослого теряется с испарением до 5-6 л в сутки, а объем циркулирующей крови падает на 20-30 %. Ведущими патогенетическими факторами становятся гиповолемия, болевое раздражение, выраженное повышение проницаемости сосудов.

#### **8. Характерные особенности септического шока.**

Септический (синоним: эндотоксиновый шок. Возникает как осложнение сепсиса. Отсюда название «септический». Поскольку главным повреждающим фактором являются эндотоксины микроорганизмов, этот шок называют также эндотоксиновым. Введением соответствующую доз эндотоксинов животным можно получить многие изменения, возникающие при септическом шоке у людей. Наиболее частой причиной сепсиса являются грамотрицательные микроорганизмы (кишечная палочка, клебсиелла и др.) а также стрептококки, стафилококки, пневмококки и многие другие микроорганизмы. Особенность сепсиса заключается в том, что он развивается на фоне существующего инфекционного заболевания или первичного септического очага, из которого в организм поступают микроорганизмы и их токсины (холангит или пиелонефрит с обструкцией выводящих путей, перитонит и др.). В связи с этим сепсис нельзя рассматривать как отдельную нозологическую единицу. Это особое состояние (ответ) организма, которое

может развиваться при многих инфекционных процессах и заболеваниях. Условием его развития, является недостаточность противоинфекционной защиты организма, включающей неспецифические и специфические (иммунные) механизмы.

При обычном развитии инфекционного процесса вначале включаются главным образом неспецифические защитные механизмы, наивысшее развитие которых проявляется в виде реакции острой фазы Их включение осуществляется секретацией макрофагами и рядом других клеток группы провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ). Эти же цитокины, совместно с ИЛ-3, ИЛ-12, ИЛ-15, подключают иммунные механизмы защиты.

При успешном очищении организма от чужеродных антигенов усиливается образование противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, трансформирующий фактор роста - ТФР, антагонисты ИЛ-1 и ФНО), снижается образование провоспалительной группы цитокинов, нормализуется функция неспецифических и иммунных механизмов.

При нарушении баланса между про- и противовоспалительными цитокинами нарушается функционирование различных защитных механизмов, что ведет к развитию сепсиса. Одним из механизмов его развития является несоответствие микробной нагрузки возможностям фагоцитарной системы, а также эндотоксиновая толерантность моноцитов в связи с избыточным образованием противовоспалительных цитокинов - ТФР $\beta$ , ИЛ-10 и простагландинов группы E2. Чрезмерная продукция макрофагами ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 способствует переводу сепсиса в септический шок. Известно, что ФНО повреждает эндотелий сосудов и приводит к развитию гипотонии. В экспериментах на интактных животных введение рекомбинантного ФНО $\alpha$  приводило к появлению изменений, характерных для септического шока, а введение инфицированным животным моноклональных Ат к ФНО $\alpha$  предотвращало смертельное его развитие. У людей с развивающимся септическим шоком введение рекомбинантного рецепторного антагониста ИЛ-1, конкурирующего с ИЛ-1 за его рецептор, значительно снижало смертельные исходы.

Шок характеризуется лихорадкой, потрясающими ознобами с обильным потоотделением, тахикардией, тахипноэ, бледной кожей, быстро прогрессирующей недостаточностью кровообращения, развитием гипотензии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что сопровождается снижением уровня тромбоцитов в крови, недостаточностью функций печени и почек.

#### **9. Анафилактический шок. Гемотрансфузионный шок.**

Анафилактический шок или анафилаксия — аллергическая реакция немедленного типа, состояние резко повышенной чувствительности организма, развивающееся при повторном введении аллергена.

В основе патогенеза лежит реакция гиперчувствительности немедленного типа. Общий и наиболее существенный признак шока — остро наступающее уменьшение кровотока с нарушением периферического, а затем и центрального кровообращения под влиянием гистамина и других медиаторов, обильно секретируемых клетками. Кожные покровы становятся холодными, влажными и цианотичными. В связи с уменьшением кровотока в головном мозге и других органах появляются беспокойство, затемнение сознания, одышка, нарушается мочеотделение.

Анафилактический шок обычно проявляется различными симптомами в течение нескольких минут или часов. Первым симптомом или даже предвестником развития анафилактического шока является резко выраженная местная реакция в месте попадания аллергена в организм — необычно резкая боль, сильный отек, припухлость и краснота в месте укуса насекомого или инъекции лекарственного препарата, сильный зуд кожи, быстро распространяющийся по всей коже (генерализованный зуд). При приеме аллергена внутрь первым симптомом может быть резкая боль в животе, тошнота и рвота, отек полости рта и гортани.

### Сыпь и гиперемия на спине

Быстро присоединяется выраженный отек гортани, бронхоспазм и ларингоспазм, приводящие к резкому затруднению дыхания. Затруднение дыхания приводит к развитию учащенного, шумного, хриплого («астматического») дыхания. Развивается гипоксия. Больной сильно бледнеет, губы и видимые слизистые оболочки, а также дистальные концы конечностей (пальцы) могут стать цианотичными (синюшными). У больного с анафилактическим шоком резко падает артериальное давление и развивается коллапс. Больной может потерять сознание или упасть в обморок.

Анафилактический шок развивается очень быстро и может привести к смерти в течение нескольких минут или часов после попадания аллергена в организм.

Попытаемся выяснить, что такое гемотрансфузионный шок. Осложнения, возникающие при гемотрансфузии, можно разделить на три группы.

1. Гемолитические.
2. Негемолитические.
3. Отдельные синдромы, возникающие при гемотрансфузии.

Наиболее тяжелыми и до сих пор еще встречающимися осложнениями гемотрансфузии следует считать гемолитические осложнения (прежде всего, гемотрансфузионный шок). Это осложнение развивается при переливании иногруппной крови. При этом в сосудистом русле развивается массивный гемолиз эритроцитов, выделяющийся гемоглобин попадает в почечные канальцы и закупоривает их, поскольку оседает в кислой моче. Развивается острая почечная недостаточность.

Субъективными признаками гемотрансфузионного шока являются сильные боли в пояснице, головокружение, ознобы, потеря сознания.

Что такое гемотрансфузионный шок? В клинической картине преобладают проявления сердечно-сосудистой недостаточности, систолическое артериальное давление может снизиться до 50 мм рт. ст. и ниже. Наряду с этим наблюдается тахикардия, пульс настолько слабого наполнения и напряжения, что определяется только на центральных артериях. Кожа больного бледная, холодная, покрыта липким холодным потом. В легких аускультативно определяются сухие хрипы (признаки интерстициального отека легких). Ведущим признаком является почечная недостаточность, которая проявляется снижением дебит-час мочи, менее 10 мл. Моча мутная, розового цвета. В лабораторных показателях – азотемия (повышение креатинина, мочевины крови), гиперкалиемия, ацидоз.

### **10. Кома. Виды коматозных состояний. Этиология и патогенез комы. Стадии комы.**

Кома (от греч. ката - глубокий сон) - состояние, характеризующееся глубокой потерей сознания в связи с резко выраженной степенью патологического торможения центральной нервной системы, отсутствием рефлексов на внешние раздражения и расстройством регуляции жизненно важных функций организма.

Кома является далеко зашедшей стадией развития ряда заболеваний, когда ведущим в их патогенезе становится поражение центральной нервной системы. Особую роль в развитии комы играют нарушение функции ретикулярной формации с выпадением активирующего влияния на кору головного мозга и угнетение функции подкорковых образований и центров вегетативной нервной системы. Ведущими патогенетическими звеньями являются гипоксия мозга, ацидоз, нарушения баланса электролитов и образования и выделения медиаторов в синапсах ЦНС. Морфологические субстраты этих нарушений проявляются в виде набуханий и отека мозга и мозговых оболочек, мелких кровоизлияний и очажков размягчения.

По происхождению различают:

— неврологические комы в связи с первичным поражением ЦНС, развивающиеся при инсультах, черепно-мозговых травмах, воспалениях и опухолях головного мозга и его оболочек;

- эндокринологические комы, возникающие как при недостаточности некоторых желез внутренней секреции (диабетическая, гипокортикоидная, гипопитуитарная, гипотиреоидная комы), так и при их гиперфункции (тиреотоксическая, гипогликемическая);
- токсические комы, возникающие при эндогенных (уремия, печёночная недостаточность, токсикоинфекции, панкреатит) и экзогенных (отравления алкоголем, барбитуратами, фосфорорганическими и другими соединениями) интоксикациях;
- комы, обусловленные нарушениями газообмена при различных видах гипоксии.

### **11. Этиология и патогенез коллапса, обморока. Их отличие от шока.**

Острая сосудистая недостаточность - это патологическое состояние, основным звеном которого является уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), приводящее к снижению артериального и венозного давления. Проявлениями этого процесса служат шок, коллапс и обморок

Коллапс - вид острой сосудистой недостаточности, характеризующийся резким понижением артериального и венозного давления и снижением массы циркулирующей крови в сосудистой системе. По этиологии различают следующие виды коллапса:

1. Токсико-инфекционный. Развивается при кишечных инфекциях (дизентерия, сальмонеллез и др.), возбудители которых выделяют эндотоксин, высвобождающийся при гибели микробных тел. При интенсивной антибактериальной терапии может возникнуть одномоментная гибель огромного количества микробов. Высвобождающиеся при этом большие дозы эндотоксина вызывают поражение нервно-мышечного аппарата стенки сосудов с последующей их атонией, что и приводит в конечном итоге к состоянию коллапса.

2. Постгеморрагический. Возникает при острой массивной кровопотере и связан с быстрым уменьшением объема циркулирующей крови и снижением тонуса сосудов.

3. Панкреатический. Может наступить при тяжелой травме живота, сопровождающейся разможением ткани поджелудочной железы и поступлением в кровь панкреатического сока. Установлено, что трипсин, действуя на гладкую мускулатуру сосудистой стенки, вызывает резкое снижение ее тонуса, что приводит к развитию коллапса.

4. Аноксический. Возникает при быстром снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Развивающаяся в этом случае гипоксия вызывает снижение тонуса гладкой мускулатуры сосудистой стенки, что приводит, в свою очередь, к резкому расширению сосудов.

б.Ортостатический. Может возникнуть у больных после длительного (многодневного) постельного режима при резком переходе из горизонтального положения в вертикальное.

Патогенез различных видов коллапса во многом идентичен. В механизме развития этого вида острой сосудистой недостаточности важную роль играет снижение тонуса емкостных сосудов (преимущественно мелких вен), в которых обычно сосредоточена основная масса (75-80%) крови. Такая ситуация может возникнуть вследствие прямого действия различных токсинов на гладкую мускулатуру сосудов или явиться результатом снижения тонической активности симпато-адреналовой системы в сочетании с ваготонией. Депонированная кровь не участвует в циркуляции, что приводит к снижению ОЦК. Итогом этих изменений является уменьшение венозного притока крови к сердцу и вторичное снижение сердечного выброса, в результате чего патологический процесс усугубляется. В дальнейшем при прогрессировании сосудистой недостаточности развивается гипоксия тканей, нарушаются окислительно-восстановительные процессы и возникает ацидоз. Сознание может быть сохранено.

Обморок - острая сосудистая недостаточность, проявляющаяся кратковременной потерей сознания. Возникает даже у абсолютно здоровых людей при эмоциональном

возбуждении (страх, боль и пр.), когда имеет место остро возникающее повышение тонуса блуждающих нервов, а также при недостаточности барорецептивного рефлекса, обеспечивающего адаптивные реакции системы кровообращения

### **Часть 2 –(2 часа)**

Цель к части 2: Уметь дифференцировать экстремальные состояния – шок, кома, коллапс.

#### **Ситуационные задачи**

##### **Задача 1**

Пострадавший В., 42 лет, доставлен в клинику с множественными переломами правой нижней конечности. Диагностирован травматический шок. Больному оказана квалифицированная хирургическая помощь. С прогностической целью был произведен комплекс биохимических исследований крови. При этом, в частности, установлено: общий белок — 58 г/л, из них альбуминов — 26 г/л; креатин плазмы — 141,6 мкмоль/л; азот остаточный — 42 ммоль/л; мочевины — 2 ммоль/л.

1. Чем объясняется снижение количества белка и альбуминов в плазме крови у больного?
2. Каковы причины увеличения содержания креатина в плазме?
3. Как объяснить уменьшение содержания мочевины в плазме крови у больного?
4. Сделайте заключение о степени тяжести шока у больного.

##### **Задача 2**

Больной К., 28 лет. Доставлен в хирургическое отделение через 15 минут после огнестрельного ранения. Больной в сознании, громко и много говорит, просит о помощи. Временами стонет. Лицо бледное, покрытое «холодным» потом. Зрачки расширены, роговицы блестящие. Артериальное давление — 140/100 мм рт. ст. Пульс 90 в минуту, напряженный. Дыхание частое.

1. Какое состояние возникло у пострадавшего?
2. Почему повысилось артериальное давление у этого человека?

#### **Темы рефератов**

1. Терминальные состояния. Клиническая и биологическая смерть
2. Нарушение обмена веществ и функций жизненно важных органов при шоке

### **Занятие 12 по теме: «Контрольная работа»**

Цель: Комплексное осмысление тем раздела «Типовые патологические процессы»

#### **Часть 1-(2 часа)**

1. Воспаление. Этиология. Внешние признаки. Классификация воспаления.
2. Альтерация в очаге воспаления.
3. Медиаторы воспаления. Провоспалительные цитокины.
4. Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления. Роль медиаторов воспаления, молекул адгезии (селектинов, интегринов), хемоаттрактантов (фрагмента C5a, лейкотриена В4, фактора активации тромбоцитов, MCP-1, лимфотоксин).
5. Фагоцитоз. Бактерицидные механизмы.
6. Отек и экссудация при воспалении. Медиаторы воспаления.
7. Нарушения обмена веществ в очаге воспаления.
8. Пролиферативная фаза воспаления. Биологическая сущность воспалительного процесса.
9. Патогенез хронического воспаления.



10. Механизмы терморегуляции. Основные виды нарушений терморегуляции.
11. Определение понятия «лихорадка». Инфекционная и неинфекционная лихорадка. Основные отличия лихорадки от перегревания.
12. Виды пирогенов, их источники в организме.
13. Участие первичных и вторичных пирогенов в патогенезе лихорадки. Роль интерлейкинов.
14. Стадии лихорадки. Механизмы терморегуляции на разных стадиях лихорадки. Механизмы антипиреза.
15. Нарушение функционального состояния важнейших систем жизнедеятельности организма при лихорадке.
16. Биологическое значение лихорадки.
17. Понятие о пиротерапии. Принципы жаропонижающей терапии.
18. Механизмы клеточного деления. Патопфизиология клеточного деления.
19. Понятие «опухолевый» рост. Этиология опухолей. Основные свойства кацерогенных веществ.
20. Классификация опухолей. Отличия злокачественных и доброкачественных опухолей. Свойства опухолевых клеток *in vitro*.
21. Многостадийность кацерогенеза. Особенности патогенеза стадий опухолевого процесса.
22. Понятие о протоонкогенах, онкогенах, онкобелках. Роль онкобелков в инициации опухолевого роста.
23. Функции генов-супрессоров клеточного деления. Роль генов-супрессоров в инициации опухолевого роста.
24. Роль в канцерогенезе генов, регулирующих репарацию ДНК и апоптоз.
25. Взаимоотношение опухоли и организма. Паранеопластический синдром. Механизмы противоопухолевой резистентности организма.
26. Механизмы резистентности опухоли к терапевтическим воздействиям.
27. Терминальные состояния. Клиническая и биологическая смерть.
28. Шок. Этиология шока. Значение исходного состояния и реактивности организма для исхода шока.
29. Общий патогенез шока. Стадии шока.
30. Изменение микроциркуляции, гемолимфоциркуляции при шоке.
31. Нарушение обмена веществ и функций жизненно важных органов при шоке.
32. Характерные особенности травматического шока.
33. Характерные особенности ожогового шока.
34. Характерные особенности септического шока.
35. Анафилактический шок. Гемотрансфузионный шок.
36. Кома. Виды коматозных состояний. Этиология и патогенез комы. Стадии комы.
37. Этиология и патогенез коллапса, обморока. Их отличие от шока.

## Рекомендуемая литература

1. Литвицкий П.Ф. Патология [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 1 / Литвицкий П.Ф. -5 –е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.—624 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
2. Литвицкий П.Ф. Патология [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. Т. 2 / Литвицкий П.Ф. -5 –е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.—792 с. : ил. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
3. Неспецифические механизмы развития болезней [Текст] : учеб. пособие для системы послевуз. и доп. проф. образования врачей / Губанова Е. И., Рогова Л. Н., Дзюбенко Н. Ю. ; Минздравсоцразвития РФ, ВолгГМУ. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2011. - 76 с.
4. Патология [Электронный ресурс] : руководство / под ред. В. С. Паукова, М. А. Пальцева, Э. Г. Улумбекова. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
5. Патология [Электронный ресурс] : курс лекций : учебное пособие / под ред. Г. В. Порядина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 592 с. : ил. - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>
6. Причины и механизмы развития донозологических и преморбидных состояний [Текст] : (учеб. пособие для студентов) / Губанова Е. И., Дьячкова С. Ю., Осадшая Л. Б., Давыденко Л. А. ; ГОУ ВПО "ВолгГМУ" Минздравсоцразвития РФ, Каф. патол. физиологии. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2011. - 31 с. : ил.
7. Причины и механизмы развития донозологических и преморбидных состояний [Текст] : (учеб. пособие для студентов) / Губанова Е. И., Дьячкова С. Ю., Осадшая Л. Б., Давыденко Л. А. ; ГОУ ВПО "ВолгГМУ" Минздравсоцразвития РФ, Каф. патол. физиологии. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2011. - 31 с. : ил.
8. Тезисы лекций по патофизиологии [Текст] : учеб. пособие по спец. : леч. дело, мед.-профилактик. дело, педиатрия, стоматология / Губанова Е. И., Фастова И. А., Клаучек С. В., Давыденко Л. А. ; ГОУ ВПО ВолгГМУ Минздравсоцразвития РФ. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2012. - 73 с.
9. Тестовые задания по дисциплине «патофизиология, клиническая патофизиология» для студентов 3-его курса по направлению подготовки «Педиатрия» (Итоговый контроль и контроль по темам самостоятельной работы)//Сост.: Л.Н.Рогова, Е.И.Губанова, И.А.Фастова и др.; под общ.ред. Л.Н.Роговой. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017.-104с.

Перечень информационных источников (интернет-ресурсов) и профессиональных баз данных, рекомендуемых для изучения дисциплины «Патофизиология, клиническая патофизиология»:

1. <http://www.scsml.rssi.ru> - Центральная Научная Медицинская Библиотека Первого МГМУ им. Сеченова
2. <http://www.spsl.nsc.ru> – государственная публичная научно-техническая библиотека СО РАН
1. <http://www.medline.ru> – биомедицинский журнал
2. <http://www.medlit.ru> – сайт медицинской литературы ОАО "Издательство "Медицина"
3. [www.scopus.com](http://www.scopus.com) – крупнейшая в мире единая реферативная база данных (профессиональная база данных)
4. [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com) – англоязычная текстовая база данных медицинских и биологических публикаций (профессиональная база данных)