

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Харківський національний медичний університет  
Кафедра патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна

# РОБОЧИЙ ЗОШИТ З ПАТОФІЗІОЛОГІЇ (Частина 1)

ЗАГАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ

ЗАГАЛЬНА НОЗОЛОГІЯ (ЗАГАЛЬНЕ ВЧЕННЯ  
ПРО ХВОРОБУ, ЕТІОЛОГІЮ І ПАТОГЕНЕЗ)

ПАТОГЕННА ДІЯ ФАКТОРІВ  
ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

РОЛЬ ЕНДОГЕННИХ ФАКТОРІВ У ПАТОЛОГІЇ

Студент (ка) .....

Факультет .....

Курс .....

Група .....



УДК 616-092  
Н63

*Затверджено вченою радою Харківського національного медичного університету  
(протокол №6 від 26 червня 2019 року) зі щорічним доповненням теоретичного  
матеріалу і тестових завдань*

Н63 Робочий зошит з патофізіології. Частина 1. Загальна нозологія (загальне вчення про хворобу, етіологію і патогенез). Патогенна дія факторів зовнішнього середовища. Роль ендогенних факторів у патології / укладачі О. В. Ніколаєва, Н. А. Шутова, М. В. Ковальцова, І. О. Сулхдост, Н. А. Сафаргаліна-Корнілова, Л. Г. Огнева, О. В. Морозов, В. О. Бібіченко. – Харків, 2019. – 125 с.

У Ч.1 робочого зошита з патофізіології представлені сучасні дані літератури про загальну нозологію (загальне вчення про хворобу, етіологію і патогенез), патогенну дію факторів зовнішнього середовища і ролі ендогенних факторів в патології, які адаптовані для засвоєння матеріалу студентами 2 курсу стоматологічного факультету і 3 курсу медичних факультетів. До кожної теми заняття представлені ситуаційні задачі і тестові завдання Крок-1 з еталонами відповідей для самоконтролю якості засвоєння матеріалу при самостійній підготовці студентів до практичного заняття і розбору матеріалу з викладачами на кафедрі в аудиторний час.

**УДК 616-092**

© Колектив авторів, 2019  
© Харківський національний  
медичний університет, 2019

## ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ

№ п/п	Тема	Сторінки
<b>Загальна нозологія – загальне вчення про хворобу, етіологію і патогенез. Патогенна дія факторів зовнішнього середовища. Роль внутрішніх чинників в патології.</b>		
1.	Предмет, завдання і методи патофізіології. Основні етапи розвитку патофізіології.	2-15
2.	Патогенна дія фізичних факторів (іонізуючого випромінювання та термічних факторів).	16-55
3.	Патологія реактивності. Біологічні бар'єри. Порушення фагоцитозу.	56-81
4.	Порушення імунологічної реактивності.	82-103
5.	Алергія.	104-122
6.	<b><i>Підсумкове заняття</i></b> за темою «Загальна нозологія - загальне вчення про хворобу, етіологію і патогенез. Патогенна дія факторів зовнішнього середовища. Роль внутрішніх чинників у патології».	

### Список навчально-методичної літератури

#### ОСНОВНА

1. Патофізіологія: Підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін .; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Біця, М.В. Кришталю. - 4-е вид., Перероб. і допов. - Київ: ВСВ «Медицина»; 2014. 752 с. + 4 с. кольор. вкл.
2. Атаман ОВ. Патофізіологія: в 2 т. Т 1. Загальна патологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Вінниця: Нова Книга; 2012. 592 с.
3. Клименко НА, Шевченко АН. Патологическая физиология. Часть 1. Общая патология: учебн. пособ. для студентов высш. мед. уч. завед. Харків; 2010. 484 с.

#### ДОДАТКОВА

4. Патофізіологія: підручник в 2 т. / Під ред. В.В. Новицького, Е.Д. Гольдберга, О.І. Уразовой. - 4-е изд., Перераб. і доп. - М .: ГЕОТАР-Медіа; 2013. Т.2. 640 с.
5. Теппермен Дж, Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Пер. з англ. Москва: Мир; 1989. 345 с.
6. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. Москва: Мир; 2000. 432 с.
7. Фалер ДМ, Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Пер. с англ. Москва: Бином; 2003. 359 с.
8. Форель Ф, Мотульський А. Генетика человека: В 3 т. Пер. с англ. Москва: Мир; 1990. 397 с.

## **ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ №1 \_\_\_\_\_**

### **Тема: ПРЕДМЕТ, ЗАВДАННЯ І МЕТОДИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ. ОСНОВНІ ЕТАПИ РОЗВИТКУ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ**

**Актуальність теми.** Патологічна фізіологія - наука, яка вивчає функціональні зміни в організмі хворої людини і тварин. Вона вивчає найбільш загальні закономірності виникнення, розвитку, перебігу і результату хвороб. Основним методом пізнання патофізіології є експеримент, за допомогою якого відтворюються на тваринах окремі види моделей хвороб, порушення органів і систем для вивчення основних закономірностей розвитку хвороб людини. Таким чином, експеримент є основним методом патофізіологічного дослідження.

**Загальна мета** - вміти визначити сутність патофізіологічного експерименту, його особливості та значення у медицині.

**Для цього необхідно уміти (конкретні цілі):**

1. Перерахувати і коротко охарактеризувати основні етапи патофізіологічного експерименту і основні критерії для підбору тварин в експерименті.
2. Скласти план проведення патофізіологічного експерименту і вибрати вид лабораторної тварини відповідно його мети.
3. Оцінити співвідношення експерименту з методом клінічного спостереження.

**Необхідні для реалізації мети навчання базисні знання-навички.**

**Вміти:**

1. Перерахувати основні види експерименту (каф. фізіології).
2. Викласти сутність гострого і хронічного експериментів, оцінити їх позитивні і негативні сторони, переваги експерименту в порівнянні з методом спостереження (каф. фізіології).
3. Перерахувати і коротко охарактеризувати основні класи тих лабораторних тварин, які використовуються в експерименті (каф. фізіології).

### **ЗАПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Визначення поняття «патофізіологія».
2. Предмет, мета і завдання патофізіології.
3. Головні особливості та завдання патофізіологічного експерименту.
4. Основні етапи патофізіологічного експерименту.
5. Співвідношення методу клінічного спостереження з патофізіологічним експериментом.
6. Відомі вчені-засновників методу наукового експерименту, їх роль в розвитку експериментальної патології і медицини.

## ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

### ПРЕДМЕТ І ЗАВДАННЯ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ. МЕТОДИ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОСНОВНІ ЕТАПИ РОЗВИТКУ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ

#### Визначення поняття «патофізіологія»

Патофізіологія виникла як експериментальна наука у зв'язку з необхідністю точного, природничо-наукового вивчення механізмів виникнення, розвитку та ліквідації патологічних процесів (Крижановський ГН, 1997). В даний час вона одна з фундаментальних, інтегруючих дисциплін у вищій медичній школі.

**Патофізіологія є теоретичною базою системи підготовки лікаря, формуванням основ його клінічного мислення.**

Термін «патологічна фізіологія» вперше був використаний у XVII столітті Й. Варандес (за іншими джерелами – Галіот), який в 1819 р. видав підручник під назвою «Загальна патологія і патологічна фізіологія».

Засновником патологічної фізіології як науки і навчальної дисципліни є **Віктор Васильович Пашутін**. Він створив при Казанському університеті першу в Росії кафедру патологічної фізіології в 1874 році.

У сучасній літературі, як в науковій, так і в навчальній, замість словосполучення «**патологічна фізіологія**» прийнято застосовувати термін «**патофізіологія**». (від грец. pathos – страждання; physis – природа, сутність; logos – вчення, наука).

Даний термін є пріоритетним в Україні, Росії та інших країнах Східної Європи. На Заході, зокрема у франкомовних країнах частіше використовується термін «**Фізіопатологія**», а в англomовних – «**загальна патологія**». Поряд з терміном «патофізіологія» за кордоном в ряді країн використовується термін «**експериментальна патологія**», введений ще Франсуа Мажанді (1783-1855).

Незважаючи на певну розбіжність у термінології, існує єдність поглядів всіх вчених щодо того, які питання вивчає патофізіологія.

**Патофізіологія – це наука, що вивчає найбільш загальні закономірності виникнення, розвитку та наслідків патологічних процесів, типових патологічних процесів і хвороб.**

Дослівний переклад терміну «патофізіологія» – це наука про життєдіяльність хворого організму. Але з цього зовсім не випливає, що здоровий організм знаходиться поза полем зору патофізіологів. Такі важливі патофізіологічні поняття як **резистентність, конституція, стрес, діатез** і ряд інших відносяться до здорового організму.

До визначення поняття «патофізіологія» можна підійти і з іншого боку. У кожному організмі є своєрідна програма життя, яка склалася в процесі еволюції і закодована в генетичному апараті. Згідно з цією програмою відбувається зародження, розвиток і прояв різних форм діяльності організму. Отже, вся діяльність організму, оптимальні характеристики його функціонування генетично детерміновані. А.М. Уголев визначив **фізіологію як науку про технології живих систем**, маючи на увазі під цим спосіб вирішення тієї чи іншої задачі різними системами організму. Так, технологічним завданням системи зовнішнього дихання є оптимальне насичення киснем еритроцитів при мінімальній витраті енергоресурсів, сечовидільної – видалення різних продуктів метаболізму і збереження корисних для організму речовин і т.і. Виходячі з цього, можна «**визначити патофізіологію як науку про технологічні помилки та технологічні дефекти у функціонуванні живих систем, свого роду біологічну дефектологію**» (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999 р.).

Як наука, патофізіологія - **фундаментальна медична наука**; як навчальна дисципліна – теоретичний медичний предмет, **основна теоретична медична дисципліна**.

**Таким чином, патологічна фізіологія – наука, що вивчає функціональні зміни у хворому організмі і встановлює загальні закономірності походження, виникнення, розвитку, перебігу і наслідків хвороб.**

## **Предмет, мета і завдання патофізіології**

Наука на відміну від «не науки», згідно з Дж. Дж. Томсона, повинна мати предмет і метод дослідження.

**Предмет (об'єкт) вивчення патофізіології** – хвороба людини.

**Основна мета патофізіології** – встановлення найбільш загальних закономірностей, законів за якими розвивається патологічний процес, хвороба.

### **Задачі патофізіології:**

1. Вивчення *найбільш загальних питань патології*, пов'язаних з трактуванням *філософських аспектів медицини*.

Саме патофізіологія досліджує і дає уявлення про проблеми загальної патології, що мають принципове методологічне значення для розуміння походження і сутності хвороби взагалі й окремих її форм, формування лікарського світогляду або мислення. До них відносяться:

- ✓ загальне вчення про хворобу,
- ✓ загальна етіологія,
- ✓ загальний патогенез,
- ✓ роль факторів зовнішнього і внутрішнього середовища в патології.

Іншими словами патофізіологія розкриває закони хвороби. Таким чином, філософія, діалектичний матеріалізм є методологічною (світоглядною) основою патофізіології. Крім того, використовуючи діалектичний матеріалізм як метод, патофізіологія відіграє провідну роль серед медичних наук у боротьбі з ненауковими і реакційними концепціями в медицині. Не випадково тому патофізіологію називають «**філософією медицини**».

2. Вивчення *загальних закономірностей* походження, виникнення, розвитку, перебігу і наслідків хвороб.
3. Вироблення на основі вивчення загальних закономірностей при різних хворобах і патологічних процесах *принципів терапії*.
4. *Експериментальна розробка методів терапії*, які потім апробуються в клініці, а в разі успішної апробації (належної ефективності) – впроваджуються в клінічну практику.
5. На базі теоретичних і прикладних знань сприяння *формуванню мислення лікаря*, тобто не тільки передача студенту сучасних знань, а й навчання його користуватися цими знаннями, щоб вміти вибудувати в логічну систему ланцюг досліджуваних явищ.

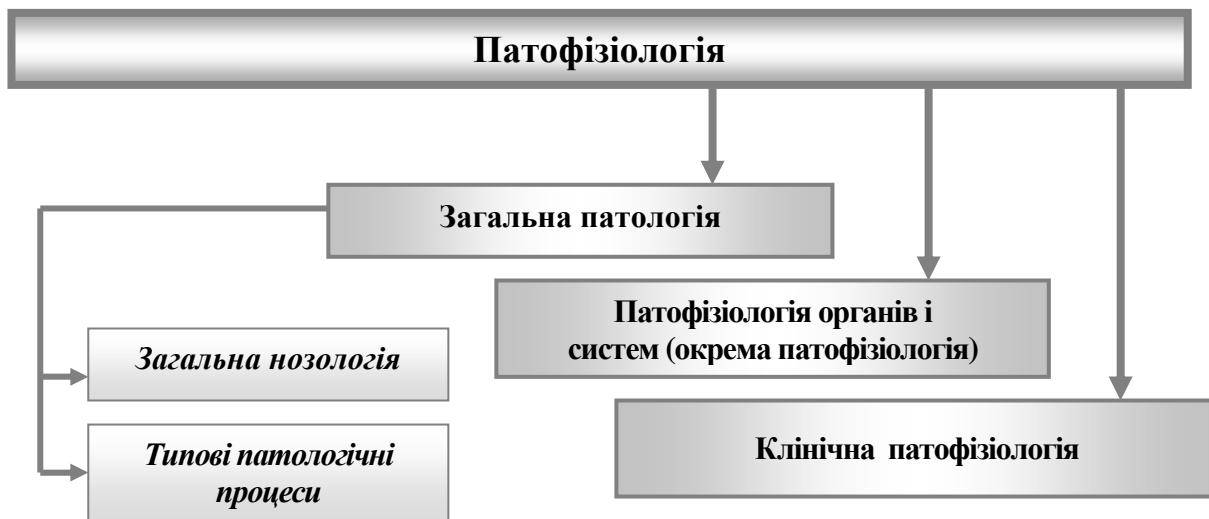
## **Складові частини патофізіології**

### **Загальна патологія**

Загальна патологія поділяється на загальну нозологію і типові патологічні процеси. Зміст *загальної нозології* як раз і відповідає першому завданню патофізіології. Під *типовими* розуміють такі патологічні процеси, які характеризуються збереженням основних загальних закономірностей свого розвитку незалежно від форми вираження і лежать в основі багатьох захворювань. До них відносяться запалення, лихоманка, пухлинний ріст, алергія, гіпоксія та ін.

### **Патофізіологія органів і систем (окрема патофізіологія)**

Патологічна фізіологія органів та систем (окрема патофізіологія) – так само, як і загальна патологія, вивчає загальні закономірності різних хвороб і патологічних процесів, але на рівні *окремих органів і систем*, іншими словами – загальні закономірності функціонування органів і систем при різній патології. Тут вивчаються загальні закономірності порушень функцій систем крові, кровообігу, дихання, травлення, сечовиділення, ендокринної та нервової систем.



### **Клінічна патофізіологія**

Клінічна патофізіологія до теперішнього часу більше розвинена як наука. Природно, що основні завдання клінічної патофізіології ті ж, що й експериментальної. Відмінності ж полягають в об'єкті дослідження і, відповідно, – у методах. У той час як об'єктом експериментальної патофізіології є лабораторна тварина, об'єктом клінічної патофізіології – хвора людина. Відповідно основним методом традиційної патофізіології є експеримент, а методами клінічної патофізіології – нешкідливі функціональні методи дослідження, що застосовуються в клінічній практиці з метою діагностики.

Клінічна патофізіологія має ту перевагу над експериментальною, що отримує дані про природу хвороби, які можуть бути безпосередньо використані в клініці. З іншого боку, можливості досліджень на людях обмежені етичними міркуваннями. Специфічним завданням клінічної патофізіології є апробація в клініці методів, розроблених в експерименті. Принципова особливість клінічної патофізіології витікає з модуляції біологічних (фізіологічних) процесів людини соціальними факторами.

#### **Завдання клінічної патофізіології:**

- вивчення та аналіз характеру й тяжкості порушень функцій організму на кожному етапі захворювання;
- виявлення взаємозв'язку патогенезу і його клінічних проявів (симптомів);
- виявлення ступеня впливу патологічного процесу на уражений орган або тканину, а також на інші органи і системи організму хворого;
- вміння використовувати методи функціонально-лабораторної діагностики для оцінки ступеня порушення функцій органів і систем та вибору патогенетично обґрунтованого лікування;
- оцінювати специфічну і неспецифічну реактивність хворого, враховувати її особливості при виборі оптимальних методів лікування конкретного пацієнта;
- розробка нових рекомендацій з профілактики, діагностики та лікування хвороб.

### **Місце патофізіології в системі медичних знань**

Патофізіологія, перебуваючи на стику теоретичних і клінічних дисциплін, є інтегративною медико-біологічною наукою. Вона спирається на анатомію, біологію, хімію, фізику, гістологію, біохімію, фізіологію та ін.

Дуже багато спільного у патофізіології з *фізіологією*. Обидві дисципліни прагнуть відкрити закони, за якими живе і функціонує організм, що має велике значення в розумінні суті хвороби. Іноді патофізіологію навіть називають клінічної фізіологією. Однак було б помилково вважати, що

хвороба є лише інша комбінація нормальних фізіологічних процесів. *Патологічний процес* веде до *якісно нового* стану організму. Звідси і відмінність патофізіології від фізіології – вивчення всіх різноманітних форм хвороби, з метою розкриття законів за якими вона розвивається.

На особливу увагу заслуговує взаємозв'язок патофізіології з *патологічною анатомією*. Ці дві дисципліни найтіснішим чином пов'язані між собою, більш того, до 1874 року це була одна наука. Поділ обумовлено тим, що тільки на підставі морфологічного аналізу неможливо зрозуміти динаміку патологічного процесу, *динаміку функціональних порушень*.

Патофізіологія тісно пов'язана і з *клінічними дисциплінами* хоча б тому, що предметом вивчення її так само, як і клінічних дисциплін, є хвороба, хвора людина. Але методи дослідження різні. У клініці досліджується *окрема* хвора людина з *конкретним проявом* тієї чи іншої патології. Клініка внутрішніх хвороб вивчає причини виникнення, симптоми, особливості перебігу, методи лікування і прогноз таких захворювань як, наприклад, хронічний гломерулонефрит, гострий гепатит, пневмонія і т.і. Неврологічна клініка – енцефаломієліт, інсульт, менінгіт та ін. Все це різні захворювання різної локалізації, симптоматики та прогнозу. І в той же час, між ними є щось спільне – в основі кожного захворювання лежить типовий патологічно процес – *запалення*, в розробці питань причин та механізмів його розвитку, значна роль належить патофізіології.

Таким чином, *патофізіологія по відношенню до спеціальних клінічних дисциплін виглядає як наука, що вивчає питання, загальні для всіх хвороб або великої групи хвороб*. Без знань загальних закономірностей виникнення і розвитку того чи іншого патологічного процесу і хвороб практично неможливо розібратися в усьому різноманітті клінічних проявів окремих захворювань. Окреме пізнається через загальне. Можливість досліджувати фундаментальні питання патології в такому аспекті патофізіології дозволяє її основний метод дослідження – *метод моделювання патологічних процесів і хвороб*.

## Методи патофізіології

Метод моделювання патологічних процесів і хвороб патофізіологи використовують в декількох його різновидах.

### 1. Метод експерименту на живих об'єктах

Сенс експерименту полягає в тому, щоб відтворити патологічний процес, хворобу на різних тваринах (окремих органах, тканинах, клітинах, субклітинних структурах), вивчити закономірності розвитку і провести експериментальну терапію.

Даний метод дозволяє спостерігати за розвитком патологічного процесу від моменту його виникнення до завершення.

Експериментальна модель хвороби завжди простіша, ніж хвороба людини. Це дає можливість розчленувати хворобу на ряд елементів із тим, щоб в подальшому реконструювати її стосовно людини. При цьому слід мати на увазі, що жодна модель хвороби на тварині та її окремі елементи не можуть бути рівнозначні хворобі людини. Екстраполювати дані експерименту на людський організм необхідно з певною часткою достовірності.

Іноді можна почути на адресу патофізіології такий вислів, що ця наука побудована на досліді над тваринами, і вона не має ніякого відношення до людської патології. Але жоден патофізіолог і не проводить експеримент заради експерименту і механічно не переносить його результати на людину. Вони завжди пам'ятають про обмеження, обумовлених *анізоморфізмом* (видовими відмінностями будови і властивостями організмів тварин і людини, окремих органів і тканин). Проте, більш значущі відкриття в медицині отримані в експерименті на живих об'єктах і даний метод для патофізіології є провідним.

Розрізняють експеримент *гострий* і *хронічний*. Хронічний експеримент більше відповідає природному ходу більшості захворювань. Гострий експеримент (вівісекція) незамінний при моделюванні гострих процесів, таких як шок, крововтрата, асфіксія, інтоксикації.

Чи правомірно переносити на людину дані і висновки патофізіологічного експерименту, проведеного на тварині? Ні, тому що експеримент не відтворює повністю хвороби людини. Закони розвитку захворювань у людському суспільстві мають принципові відмінності від закономірно-



стей розвитку патологічних процесів у тваринному світі:

- у суспільстві людей певною мірою відсутній природний відбір;
- величезна роль соціального ладу;
- у тварин відсутня друга сигнальна система, яка відіграє у людини велику роль у процесах пристосування і захисту;
- ряд захворювань (виразкова та гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця) лише з певним наближенням можуть бути отримані в експерименті.

Проте «**тільки пройшовши через вогонь експерименту медицина стане тим, чим повинна бути, тобто свідомою, а, отже, завжди і цілком доцільно діючою**» (І.П. Павлов).

### **Для вивчення патологічних процесів використовують такі основні методики:**

- ✓ *Метод виключення* – видалення або пошкодження того чи іншого органу (хірургічне, фармакологічне, фізичне, механічне). Дана методика застосовується давно. За допомогою її, наприклад, вдалося встановити, що цукровий діабет, його розвиток, пов'язані з порушенням функції ostrivkovoгo апарату підшлункової залози. Видалення одного з парних органів (нирка) дозволило вивчити компенсаторні та пластичні можливості органу, що залишився.
- ✓ *Метод подразнення* – шляхом різних впливів змінюють функції різних органів. Подразнення блукаючого нерва викликає брадикардію, симпатичних нервів – звуження артерій.
- ✓ *Метод «включення»* – введення різних речовин в організм (гормонів, ферментів, екстрактів із тканин, біологічно активних речовин та ін.). Потім, отримані результати порівнюють з результатами аналогічних впливів при тих чи інших захворюваннях людини. Наприклад, при введенні медіаторів алергії спостерігають симптоми розвитку анафілактичного шоку.
- ✓ *Метод порівняльної патології* – вивчення в порівняльному «еволюційному» аспекті різних патологічних процесів (лихоманки, запалення, гіпоксії). Правильний науковий аналіз реакцій людини на патогенний вплив вимагає більш повного знання шляхів і форм їх становлення в еволюції тваринного світу. Блискуче розкрив значення цього методу І.І. Мечников при вивченні запалення і несприйнятливості до інфекційних процесів.
- ✓ *Метод ізольованих органів* – встановлення характеру і ступеня ураження конкретного органу (серце, легені) і його внеску в розвиток недостатності кровообігу, дихання і т.і.
- ✓ *Метод парабіонтоза* – з'єднання двох тварин (парабіонтоз) через кровеносну і лімфатичну системи для вивчення взаємних гуморальних впливів (гормонів та інших метаболітів).
- ✓ *Метод культури тканин* – виділення і культивування клітинних елементів різних органів і тканин – широко використовується для вивчення ролі окремих клітинних елементів в регуляції кровотворення та імунопоеза, механізмів малігнізації клітин, встановлення механізмів цитопшкоджуючої дії різних фармакологічних препаратів.

Важливо підкреслити, що патофізіологія не має специфічних тільки для неї методів експериментального дослідження та користується методичними прийомами, розробленими в різних галузях природознавства.

### **Загальні принципи планування експериментальних досліджень, обліку, статистичної обробки та аналізу результатів**

Кожен експеримент складається з декількох етапів:

**1. Читке визначення об'єкта.** Будь-якому дослідженню повинна передувати гіпотеза, ідея, перевіряючи яку дослідник повинен отримати відповідь на те чи інше питання. Не можна проводити експеримент в надії на те, що раптом вийде щось цікаве. І.П. Павлов говорив: «Якщо немає в голові ідей, то не побачиш і фактів».

**2. Визначення мети і постановка завдань експерименту.**

**3. Вибір конкретних методик, адекватних поставленим завданням.** При виконанні експерименту важливе значення має правильний вибір методики – адекватний підбір тварин, форма здійснення (гострий або хронічний експеримент), застосування відповідних приладів, інструмен-

тарію і т.і. Необхідною умовою є також забезпечення відповідного контролю. Ним може бути «порожній» досвід (піддослідній тварині вводять, наприклад, гістамін, а контрольній – фізіологічний розчин NaCl).

**4. Проведення експерименту (серії дослідів із контролем).** Живий об'єкт – це складна «відкрита» біологічна система. Вона ніяк не може бути огорожена від випадкових впливів середовища (температура, вологість, електромагнітні випромінювання та ін.), які можуть змінити результати експерименту. Необхідно також пам'ятати, що однакові на перший погляд тварини відрізняються спадковими ознаками й індивідуальною реактивністю. Тому дослідник не застрахований від відповіді, зміненої значною кількістю додаткових випадкових впливів. Все це потрібно враховувати і за можливістю усувати.

#### **Проведення експерименту має на увазі фазність дій:**

- *фізіологічна фаза* – будь-який експеримент починається з визначення нормальних показників функціонування тієї чи іншої системи, органу, на яких передбачається моделювання патологічного процесу. Це стосується і контролю. Наприклад, при вивченні впливу адреналіну на діяльність серця спочатку підраховується число серцевих скорочень не тільки у піддослідної, а й у контрольної тварини;
- *патофізіологічна фаза* – після визначення нормальних показників життєдіяльності інтактної тварини на ньому відтворюється патологічний процес відповідно до цілей і завдань експерименту;
- *фаза експериментальної терапії* – нерідко, після другої фази, дослідник за допомогою різних методів лікування прагне повернути стан піддослідної тварини до вихідного стану. Позитивний результат підтверджує робочу гіпотезу і є основою для розробки патогенетичної терапії.

**5. Фіксація і аналіз даних експерименту.** По закінченню експерименту дослідження триває: оцінюються результати змін життєвих функцій піддослідної та контрольної тварин. Вони групуються в таблиці, графіки, діаграми та ін. Проводяться морфологічні, біохімічні, імунологічні та ін. дослідження біологічних рідин і тканин, взятих при житті і/або після смерті тварин. Цифровий матеріал піддається статистичній обробці, щоб встановити середні величини, відхилення від них, відмінності між середніми величинами і їх достовірність.

**6. Обговорення та висновки.** Це один з найбільш відповідальних і складних етапів експерименту. Експериментатор повинен пояснити механізм зміни тих чи інших функцій організму згідно з отриманими даними експерименту і зробити певні висновки. Наприклад, чому при моделюванні запалення змінюється кількість простагландинів, який механізм їх збільшення, чому ця група біологічно активних речовин виявляє як прозапальний, так і протизапальний ефект, що є визначальним у становленні цих, діаметрально протилежних за ефектом дії механізмів? Чи має це тільки патологічне значення або тут є й елементи захисної реакції? Якщо так, то знову ж таки потрібно пояснити чому?

#### **Правила роботи з лабораторними тваринами**

Експеримент на тварин ставлять тільки при:

- строго обґрунтованій необхідності його проведення;
- з використанням оптимального біологічного виду, а також кількості тварин;
- із застосуванням знеболюючих засобів.

При моделюванні патологічних процесів на живих об'єктах велике значення має принцип підбору лабораторних тварин, в кожному випадку слід враховувати їх видові і родові особливості. При вивченні особливостей впливу на організм різного роду токсичних речовин краще брати в дослід тварин, метаболізм яких найбільш близький до метаболізму людини – в першу чергу це свині, потім собаки і щури. Для вивчення імуногенності анатоксинів рекомендуються тільки миші. Алергічні реакції, анафілактичний шок найкраще моделювати на морських свинках, пухлини – на мишах, неврози – на собаках. Авітаміноз С можна моделювати тільки на морських свинках (мурча-

ках) і тільки в певному віці – від 8 днів до настання статевої зрілості; пізніше вони вже здатні синтезувати вітамін С. Інфекційні процеси потрібно вивчати на кролях і мишах.

## **2. Метод клінічного дослідження**

Вище вже йшлося про клінічну патофізіологію, її значення та завдання. Подальший розвиток цього розділу патофізіології дозволить значною мірою послабити ті обмеження, які відчувають дослідники при проведенні дослідів на тваринах.

## **3. Методи фізичного і математичного моделювання**

Методи фізичного і математичного моделювання з використанням сучасної обчислювальної техніки мають велику перспективу. Побудова математичних моделей хвороб здійснюється тоді, коли є можливість зв'язати математичними співвідношеннями основні параметри досліджуваного об'єкта і умови, що визначають можливість його функціонування – модель роботи серцево-судинної системи, безпосередньо серця, дихальної системи та ін. Сучасна комп'ютерна техніка дозволяє моделювати різні патологічні процеси, вивчати механізм їх розвитку, прогнозувати перебіг і результати.

## **4. Метод теоретичного аналізу результатів дослідження, формулювання наукових положень і концепцій**

В даний час накопичилася велика кількість фактичного матеріалу в різних розділах медицини, що і визначає першочергове значення теоретичних розробок методичних аспектів патології. Сюди входять питання фундаментальних понять і категорій, системного принципу в патології та ін., пов'язаних зі створенням положень загальної теорії медицини, що має не тільки теоретичне, а й практичне значення.

## **Значення вивчення патофізіології для практичної медицини:**

- **Для діагностики.** Знаючи загальну закономірність, легше розібратися в окремому питанні. Наприклад, у хворого відзначається лихоманка, нейтрофільний лейкоцитоз, підвищена ШОЕ, тобто загальні ознаки запалення, які при відповідних скаргах хворого і додаткових дослідженнях легень полегшують постановку діагнозу пневмонії.
- **Для прогнозу.** При правильній діагностиці неважко встановити прогноз – сприятливий або несприятливий.
- **Для терапії (лікування).** Лікування може бути *етіологічним* (спрямованим на причину захворювання), *патогенетичним* (спрямованим на механізми його розвитку та перебігу, на головну ланку патогенезу) і *симптоматичним* (спрямованим на окремі симптоми захворювання). Найбільше значення має патогенетична терапія.
- **Для профілактики.** Вона може бути етіологічною, спрямованою на усунення причини і попередження контакту з хвороботворним етіологічним фактором (СНІД – одноразові шприци, особиста гігієна; іонізуюча радіація – радіаційний захист, дозиметричний контроль), патогенетичною, спрямованою на підвищення реактивності організму (вакцинація, загартовування).

## **Основні історичні етапи патофізіології**

1. Експериментально-фізіологічний напрямок (І.М. Сеченов, В.В. Пашутін).
2. Фізико-хімічний напрямок (М.Г. Ушинський).
3. Гісто- і цитологічний напрямок (В.В. Підвисоцький, Д.К. Заболотний).
4. Загальнобіологічний і порівняльно-патологічний напрямок (І.І. Мечников).
5. Нервизм (І.П. Павлов).
6. Клініко-експериментальний інтеграційний напрямок.

## Історія розвитку патофізіології

Клавдій Гален



Родоначальником застосування експериментального методу в медичних дослідженнях вважають ведатного давньоримського лікаря **Клавдія Галена** (бл. 130-210 р.р. н.е.). Гален створив вчення про хворобу, яке використовувалося лікарями протягом майже півтора тисячоліття, і було залишено лише у зв'язку з подальшим розвитком науки і отриманням нових клінічних та експериментальних даних. Гален зробив ряд точних анатомічних описів і першим став ставити експерименти на тваринах, в тому числі – на мавпах, яких називав «смішною копією людини».

Надалі, протягом багатьох століть експерименти на тваринах, звані в той час вівісекцією, тобто живосеченням (анатомуванням живого організму з метою вивчення його будови), ставилися в основному з анатомічними цілями, фізіологічні досліди і, тим більше, експерименти в області патології практично не проводилися. Лише в першій половині XVII ст. англійський хірург і анатом **Вільям Гарвей** (1578-1657) поставив фундаментальний фізіологічний експеримент на тваринах із метою доведення помилковості твердження Галена про утворення та рух крові в організмі.



Вільям Гарвей

Гален стверджував, що кров утворюється у тканинах внутрішніх органів, притікає до серця, яке жене її у м'язи, де кров повністю утилізується. Рух крові за Галеном здійснюється як по венах, так і по артеріях одночасно: під час систоли серця – від нього до органів і тканин, а під час діастоли – від тканин і органів до серця.

Гарвей перетнув велику артерію і встановив, що кров випливає з центрального її кінця; при перетині вени кровотеча відбувається з периферичного кінця вени, причому і в тому, і в іншому випадку витікала вся кров. Таким новим обмеженість обсягу крові в організмі, а також напрямок її руху: від серця – по артеріях, а до серця – по венах. У поєднанні з аналізом анатомічних даних це дало Гарвею підставу стверджувати, що система кровообігу є замкнутою. Після дослідів Гарвея фізіологічний експеримент зайняв міцне місце в біології та медицині.

Перший експеримент з метою моделювання патологічного процесу було здійснено в 1823 році французьким фізіологом **Франсуа Мажанді** (1783-1855). Він встановив, що при перерізці трійчастого нерва у кроля через кілька днів на рогівці ока, розташованого на боці операції, з'являлася виразка, яка протягом кількох днів збільшувалася в розмірах і приводила до ураження очей. Так були відкриті трофічні нерви, що впливають на обмін речовин.

Систематичне застосування в медицині експериментального методу пов'язують з ім'ям учня *Мажанді*, видатного французького фізіолога **Клода Бернара** (1813-1878), який в експерименті виявив ряд фізіологічних механізмів, що регулюють кровообіг, травлення, обмін речовин.



Клод Бернар

Клод Бернар надавав експерименту таке важливе значення, що навіть сформулював таке положення: «Лікар-експериментатор – є лікар майбутнього». Але хоча експериментальний метод і був широко впроваджений в медицину у Франції, батьківщиною патологічної фізіології стала все ж Росія.

Особливістю медичної освіти в Росії другої половини XIX століття було створення в університетах самостійних кафедр загальної патології, згодом перейменованих у кафедри патологічної фізіології. Великі відкриття в галузі природознавства і медицини, зроблені геніальними вченими того часу (Ч. Дарвіном, Р. Вірхова, Ю. Конгейма, Ф. Мажанді, К. Бернаром, Р. Кохом, Л. Пастером, П. Ерліхом, І.М. Сеченовим та ін.), і пропаганда цих знань видатними російськими вченими О.І. Герценом, В.Г. Белінським, М.Г. Чернишевським й іншими спонукали громадськість звернути увагу на недостатню теоретичну (фундаментальну) підготовку російських лікарів і змусили при створенні нового університетського статуту (1863) передбачити більш глибоку теоретичну підготовку студентів-медиків шляхом створення самостійних кафедр загальної патології.

Перші такі кафедри були організовані в Казанському (1867), Московському (1869), Київському (1869) і Харківському (1871) університетах, потім – Петербурзькій медико-хірургічній академії (1883) і Томському імператорському університеті (1890). Перші завідувачі цими кафедрами (А.І. Полунін у Москві, Н.А. Хржонцевський у Києві, І.М. Оболенський у Харкові) отримали освіту в прозектурах й, займаючи посади зав. кафедрами загальної патології як патологоанатоми, дотримувалися в своїх дослідженнях морфологічного напрямку, який панував у той час. Але, будучи прогресивними вченими-патологами свого часу, А.І. Полунін, Н.А. Хржонцевський, І.М. Оболенський, так само як і завідувач кафедрою загальної патології у Казані М.Ф. Суботін – терапевт за фахом, добре розуміли значення експериментального методу для розвитку патології як науки.



В.В. Пашутін

Видатним вітчизняним патофізіологом є учень І.М. Сеченова і С.П. Боткіна професор **Віктор Васильович Пашутін** (1845-1901). В 1874 р. у Казані він очолив кафедру загальної патології Казанського університету, надавши їй діяльності патофізіологічну спрямованість, а в подальшому керував кафедрою загальної та експериментальної патології Військово-медичної академії в Санкт-Петербурзі.

В.В. Пашутін першим впровадив в медицину термін «*патологічна фізіологія*» і фактично заснував її як науку. Надаючи великого значення загальнотеоретичним і методологічним питанням, будучи автором фундаментальних наукових праць в галузі патологічної фізіології, В.В. Пашутін вважав патологічну фізіологію «*філософією медицини*». Він довів авітамінозну природу цинги (ставши таким чином основоположником вчення про авітамінози), створив вчення про кисневе голодування тканин (гіпоксію); його класичні дослідження з вивчення голодування до сих пір є основою для дослідження цього процесу. Він займався вивченням травлення, йому належать перші в Росії праці з вивчення діяльності залоз внутрішньої секреції (статевих залоз).

В.В. Пашутін є автором першого великого керівництва з патологічної фізіології. У 1878 р. він видав «Лекції із загальної патології (патологічної фізіології)», у 1881 р. – другу частину лекцій («Патологія систем тіла»), а потім – двотомник «Курс загальної та експериментальної патології – патологічної фізіології» (1885-1902).

В.В. Пашутін створив першу в Росії школу патофізіологів. Серед його учнів такі видатні вчені як П.М. Альбицький, С.Д. Костюрін, Д.В. Косоротов, О.О. Ліхачов, О.В. Репрьов, Д.І. Тимофєєвський, М.Г. Ушинський та ін.

У 1849 році на медичному факультеті Московського університету була заснована кафедра загальної патології, яку очолив професор **Олексій Іванович Полунін** (1820-1888). На ній викладалася експериментальна патологія (патологічна фізіологія) і патологічна анатомія. У наукових дослідженнях А.І. Полунін більше тяжів до патологічної анатомії, так що чисто патофізіологічними питаннями кафедра стала займатися при його учні професорі **Олександрі Богдановичі Фохті** (1848-1930). Він в 1891 р. заснував при кафедрі Інститут загальної та експериментальної патології, який в подальшому перетворився на кафедру патологічної фізіології медичного факультету Московського університету.



О.Б. Фохт

Діапазон наукових інтересів О.Б. Фохта був надзвичайно широкий: проблеми патології серцево-судинної системи, нирок, органів дихання, травлення. Він був одним з перших російських вчених, які підняли питання про не обхідність широкого вивчення залоз внутрішньої секреції. Видатний вчений-патолог, блискучий лектор («перший лектор Росії», за визначенням А.П. Чехова), О.Б. Фохт був найталановитішим педагогом, який виховав цілу когорту великих вчених кафедри загальної патології (патофізіології) у різних містах Росії.

Важко переоцінити внесок у розвиток вітчизняної патофізіології, внесений представниками української школи патофізіологів, основоположником якої був видатний вчений **Володимир Валеріанович Підвисоцький**. В.В. Підвисоцький очолював кафедру загальної патології у Київському університеті. З 1900 по 1905 р. працював в Одесі, де керу-

вав організацією медичного факультету при Новоросійському університеті, потім переїхав до Петербурга і там до останнього року життя (1913) займав пост директора Інституту експериментальної медицини і одночасно очолював відділ загальної патології того ж інституту.



В.В. Підвисоцький

Будучи широко освіченим вченим, В.В. Підвисоцький ввів інтенсивні наукові дослідження по регенерації залозистої тканини печінки, нирок, займався вивченням етіології пухлин, розробляв проблеми інфекційної патології та епідеміології. Він став творцем журналу «Російський архів патології, клінічної медицини і бактеріології», який зіграв значну роль в розвитку експериментальної медицини в Росії. Наукові ідеї В.В. Підвисоцького залишили помітний слід в теорії медицини і отримали свій подальший розвиток в працях його учнів і послідовників Д.К. Заболотного, І.Г. Савченка, Л.А. Тарасевича, А.В. Леонтовича, С.М. Щастного, А.А. Богомольця.

Величезний внесок в патологічну фізіологію був зроблений **Іллею Іллічем Мечниковим** (1845-1916). Він був виключно різнобічним вченим. Початок наукової діяльності І.І. Мечникова відноситься до області зоології, де їм був розроблений порівняльно-еволюційний метод дослідження. Далі він займався питаннями імунології, мікробіології, геронтології (заснував цей розділ науки і дав йому назву), філософії, демографії. У патології І.І. Мечников розвинув цілий ряд напрямків. Він відкрив явище фагоцитозу, сформулював еволюційно-приспосувальну теорію запальної реакції, заклав основи клітинної теорії імунітету. За роботи в цій галузі у 1909 р. І.І. Мечников спільно з Паулем Ерліхом був визнаний гідним **Нобелівської премії**. Крім того він відкрив новий клас антитіл – цитотоксини, тобто антитіла до чужорідних клітин, створивши тим самим основу теорії аутоімунних процесів. І.І. Мечникову належить воістину геніальне передбачення. У 1892 р. він висловив припущення про те, що в фагоцитах є ферментні носії – «цитаза», передбачивши тим самим відкриття лізосом. Лауреат Нобелівської премії бельгійський біохімік Де



І.І. Мечников

Дюв, який відкрив лізосоми, свою статтю, опубліковану в 1970 р. і присвячену даній проблемі, назвав «Від цитаза до лізосом», підкресливши тим самим пріоритет І. І. Мечникова в цьому питанні.

**Гавриіл Петрович Сахаров** (1873-1953) відкрив явище сироваткової анафілаксії, показавши тим самим, що алергічні реакції виникають по відношенню до будь-яких чужорідних для організму білків, а не тільки до токсичних (як це вважалося після досліджень Ріше, Портъє і Герікура). Він вперше змодельовав анафілактичний шок (1902), описав зміни в тканинах при місцевому алергічному запаленні (феномен Артюса-Сахарова).

Одним з видатних українських (радянських) патофізіологів був **Олександр Олександрович Богомолець** (1881-1946), який створив вчення про фізіологічну систему сполучної тканини,



О.О. Богомолець

якій раніше відводилася в основному опорна функція – каркаса органів. А.А. Богомолець показав, що сполучна тканина є однією з найактивніших тканин в організмі, беручи участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах. Він запропонував антиретікулярноу цитотоксичну сироватку для стимуляції діяльності сполучної тканини. Їм докладно вивчені механізми розвитку анафілактичного та гемотрансфузійного шоку і створена так звана колоїдоклазична теорія шоківих станів, в якій головна роль відводиться змінам фізико-хімічного стану колоїдів тканин і блокаді внутрішньоклітинного комплементу. У 1923 р. за ініціативою його і С.С. Халатова кафедри загальної патології медичних факультетів університетів були перейменовані в кафедри патологічної фізіології, і саме з цього часу патологічна фізіологія існує як самостійна навчальна і наукова дисципліна.

Творцем одного з найважливіших напрямків у патофізіології був академік АМН СРСР і АН УРСР **Микола Миколайович Сиротинін** (1896-1977), який заклав основи

вчення про гіпоксію (кисневе голодування організму) і про адаптацію до неї. Дослідження мали важливе значення при розробці режимів життєзабезпечення космонавтів при тривалих космічних польотах. За ці роботи він був нагороджений медаллю К.Е. Ціолковського. Інший фундаментальний розділ досліджень М.М. Сиротиніна – вивчення порівняльної еволюційної патології інфекції, імунітету і алергії, що лежить в основі теорії порівняльної патології реактивності організму.

Великий вплив на розвиток вітчизняної патофізіології зробила лєнінградська школа академіка АМН СРСР **Миколи Миколайовича Анічкова** (1885-1965). М.М. Анічков широко включав в лекційний курс різноманітні, часом технічно складні досліди на тваринах, першим ввів практичні заняття з патофізіології. Коло його наукових інтересів було дуже широке, але основна увага була зосереджена на розробці чотирьох проблем: патології серцево-судинної системи, фізіології і патології ретикулоендотеліальної системи, кисневого голодування, патології шлунково-кишкового тракту. Н.Н.Анічков висунув оригінальну і сміливу для свого часу інфільтративну теорію патогенезу атеросклерозу, визнану нині в усьому світі. Донині не слабшає інтерес фахівців до класичної роботи М.М. Анічкова.

Представник школи М.М. Анічкова академік АМН СРСР **Петро Миколайович Веселкін** відомий, перш за все, своїми фундаментальними дослідженнями по патофізіології порушень теплового обміну. Ним створено класичне вчення про лихоманку, вивчені її механізми і значення в патології. Широко відомі також праці П.М. Веселкіна, присвячені патогенезу гемотрансфузійних ускладнень і травматичного шоку, вивчення ролі нервової системи в проникності судин, гематофтальмічного і гематоенцефалічного бар'єрів, механізмам емболії судин та ін.

Видатним патофізіологом був **Семен Сергійович Халатов** (1834-1951). Він працював в області вивчення механізму розвитку атеросклеротичного процесу і показав найважливішу роль холестерину в розвитку цього захворювання. З ініціативи С.С. Халатова і його учня професора Сергія Йоновича Чечуліна (1894-1937) у 1933 р. в 1-у Московському медичному інституті була створена Центральна науково-дослідна лабораторія (ЦНДЛ) з метою надання клініцистам можливості в співдружності з патофізіологами проводити вивчення тих чи інших захворювань в експерименті. В даний час ЦНИЛ існує в більшості медичних вищих навчальних закладів.

Особливе місце в історії вітчизняної патофізіології займає **Юхим Семенович Лондон** (1868-1939). Його перу належать два підручника із загальної патології і перша у світі монографія по радіобіології – «Радій в біології та медицині» (1911). Е.С. Лондон був першим дослідником, який довів, що під впливом променів радіо в першу чергу уражаються кровотворні, статеві та лімфоїдні органи. Він створив оригінальний метод ангіостомії, що дозволив детально вивчити міжорганний обмін, розробив спосіб тимчасового виключення різних відділів шлунково-кишкового тракту за допомогою фістальної методики.

Значний внесок у патологічну фізіологію зробив **Олексій Дмитрович Сперанський** (1888-1961), учень І.П. Павлова. Він займався вивченням ролі нервової системи в патології, довівши, зокрема, обов'язкову участь нервового компонента в будь-якій патологічній реакції. Він звернув увагу на те, що багато з цих реакцій носять неспецифічний характер, тобто не залежать від якісних особливостей причинного фактора. Так, практично одночасно з Гансом Сельє А.Д. Сперанський заклав основи вчення про типові патологічні реакції, про що йдеться в його книгах: «Нервова система в патології» (1930) і «Елементи побудови теорії медицини» (1935).

Академік РАМН **Андрій Дмитрович Адо** (1909-1997) і його школа створили новий напрям у вивченні алергічних процесів. А.Д. Адо заклав основи алергології, як самостійної науки, створив першу в країні алергологічну лабораторію, яка вирішувала ряд важливих теоретичних і практичних питань.

Особливої уваги заслуговують праці академіка РАМН **Володимира Олександровича Неговського**, який заслужено вважається основоположником реаніматології. Він розробив патофізіологічні основи реанімації організму, що знаходиться в стані клінічної смерті, створив вчення про постреанімаційну хворобу. У його лабораторії професором Н.Л. Гурвич був створений перший промисловий зразок дефібрилятора, що дозволяє виводити серце зі стану дискоординованого скорочення його волокон – смертельного порушення серцевого ритму.

Важливі роботи в області патології нервової діяльності, а також з проблеми формування та функціонування патологічних систем належать академіку РАМН **Георгію Миколайовичу Крижановському**. Значною мірою завдяки його зусиллям в травні 1991 р. було створено Міжнародне товариство патофізіологів. Г.Н. Крижановський був обраний його першим головою.

## Історія Харківської школи патофізіології

В історії патофізіології харківська школа – одна з найстаріших і найвідоміших – має своє власне місце. Як вказувалося, трьома китами, на яких ґрунтується сучасна будівля патофізіології, є казансько-петербурзька школа основоположником патофізіології в якій був В.В. Пашутін, московська школа А.Б. Фохта й київська школа В.В. Підвисоцького. Щонайменше, в історичному аспекті поряд з цими школами можна поставити харківську школу.

Самостійна кафедра патологічної фізіології Харківського національного медичного університету була організована в 1871 році як кафедра загальної та експериментальної патології Харківського університету.

Засновником самостійної кафедри загальної патології став вихованець Медико-хірургічної академії проф. **Іван Миколайович Оболенський** (1841-1920). Під його керівництвом почалося формування кафедри, оснащення її необхідним для експериментів обладнанням. Головна увага приділялася вченню про хворобу, етіологію і патогенез, запаленню, лихоманці, судинним розладам. Вперше були введені практичні вівісекційні заняття. І.М. Оболенським опубліковано 28 наукових праць.



І.М.Оболенський

Після переходу (у 1886 році) І.М. Оболенського на кафедру окремої патології і терапії в 1886-1895 рр. кафедру загальної патології очолював учень В.В. Пашутіна проф. **Степан Дмитрович Костюрін** (1853-1898), який приїхав з Військово-медичної академії. При С.Д. Костюріні викладання носило виражений фізіологічний характер, наукові дослідження кафедри були присвячені питанням імунітету, патогенезу інфекції, уремії. Він є автором 34 наукових робіт.

Після С.Д. Костюріна кафедру в 1895-1925 рр. очолював інший учень В.В. Пашутіна, видатний вчений і педагог професор Томського університету **Олександр Васильович Репрьов** (1853-1930). О.В. Репрьов переніс на кафедру науковий напрям пашутінської школи – голодування і патологію обміну речовин. О.В. Репрьов є одним з родоначальників вітчизняної ендокринології. Його підсумкова монографія про внутрішню секрецію (1925) багато в чому визначила подальший розвиток вітчизняної ендокринології. О.В. Репрьов створив велику школу патофізіологів, з якої вийшло понад 20 професорів.



О.В. Репрьов

В період роботи О.В. Репрьова в 1918-1920 рр. в Кримському університеті професором кафедри загальної патології і деканом медичного факультету кафедру очолив доцент **Д.П. Гриньов** (1889-1934), в 1922 р. став першим завідувачем кафедри мікробіології, згодом – відомим мікробіологом.

У 1920-1925 рр. другою кафедрою патофізіології, а в 1925-1929 рр. - об'єднаною кафедрою завідував учень А.В. Репрьова **Михайло Михайлович Павлов** (1882-1967), відомий дослідженнями з патології ендокринної та травної систем.

З 1929 р. кафедрою протягом 40 років (1929-1968) керував учень О.В. Репрьова **Даниїл Овсійович Альперн** (1894-1968) – один з найвидатніших патофізіологів радянського періоду. Він широко відомий працями з патології нейроендокринної регуляції, патогенезу запалення й алергії. Його підручник більше 30 років був основним в медичних вишах країни, він видержав 6 видань і був переведений на багато іноземних мов. Д.О. Альперном опубліковано понад 200 наукових робіт, в тому числі 8 монографій, серед них знамениті – «Запалення (Питання патогенезу)» (1959) і «Холінергічні процеси в патології» (1963). Під його редакцією видано 8 збірників наукових праць





Д.О. Альперн

з патології нервової системи і алергії. Надруковано понад 20 оглядів по ВНС, діенцефало-гіпофізарній системі, трофічній функції нервової системи, запаленню, основним напрямкам вивчення алергії, нейрогуморальній регуляції в організмі та ін. Д.О. Альперн створив велику школу патофізіологів. Під його керівництвом виконано 12 докторських і 40 кандидатських дисертацій.

З 1968 по 1987 рр. кафедру очолювала учениця Д.О. Альперна професор **Реля Ушеровна Ліпшиц** (1920-2010). Зберігаючи і розвиваючи наукові традиції школи Д.О. Альперна, основним напрямком наукових досліджень кафедри залишаються питання патогенезу запалення, патохімії запалення, медіатори запалення. Подальший

розвиток отримують також дослідження фізіологічних механізмів алергічних реакцій. Р.У. Ліпшиц опубліковано близько 150 наукових праць, під її керівництвом виконано 10 дисертацій. Спільно з акад. Є.Д. Гольдбергом і проф.О.М. Дигаєм були написані дві монографії, безліч статей і два видання підручника. Професор Р.У. Ліпшиц була номінована на звання Woman of the Year 2001, 2003, Great woman of 21st Century Американським біографічним інститутом. Її ім'я внесене в монументальне біографічне видання «Great Minds of 21st Century».



Р.У. Ліпшиц

З 1987 по 2011 рік кафедру очолював учень Р.У. Ліпшиц проф. **Микола Олексійович Клименко**.

Основним напрямком наукових досліджень кафедри були проблеми загальної патології запалення, зокрема клітинні та гуморальні механізми його розвитку, реакції системи крові, імунної і нервової систем при запаленні, механізми запалення в умовах опромінення організму. Н.А. Клименко підготував 12 докторів та 19 кандидатів медичних наук. Автор та співавтор близько 500 наукових та навчально-методичних праць, у тому числі 7 монографій, 18 патентів, 5 підручників, 6 навчальних посібників, методичних рекомендацій до практичних занять для студентів з патологічної фізіології українською, російською та англійською мовами.



М.О. Клименко

З 2011 р. кафедру керує професор **Ольга Вікторівна Ніколаєва**. Вона є ученицею академіка В.С. Приходько, вихованкою Харківської школи педіатрів, однією з найстаріших в Україні. Коло наукових інтересів О.В. Ніколаєвої – клінічна патофізіологія вегетативної, серцево-судинної, травної систем у дітей, механізми дії екзогенних негативних факторів на організм (нераціонального харчування та хронічного стресу на систему мати-плід; електромагнітного випромінювання на організм). Вона є автором і співавтором понад 300 наукових та навчально-методичних праць, серед яких, 2 монографії, 9 патентів, 6 рацпропозицій, 5 навчальних посібників, біля 100 методичних рекомендацій до практичних занять з патологічної фізіології для студентів, бакалаврів, медсестер українською, російською та англійською мовами. Під її керівництвом виконані 5 кандидатських дисертацій і 1 науково-кваліфікаційна магістерська робота, виконується 2 кандидатські і 1 докторська дисертація. Основними напрямками наукових досліджень кафедри залишаються проблеми загальної патології запалення, патофізіологія травної, центральної нервової і репродуктивної систем, вплив на організм негативних факторів зовнішнього середовища.

**З 2014 року кафедрі патологічної фізіології Харківського національного медичного університету присвоєне ім'я Д.О. Альперна.**

**Тема: ПАТОГЕННА ДІЯ ФІЗИЧНИХ ФАКТОРІВ (ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ І ТЕРМІЧНИХ ФАКТОРІВ)**

**Актуальність теми.** Іонізуюче випромінювання характеризується здатністю проникати в опромінюється середу і викликати іонізацію атомів і молекул. Біологічна дія іонізуючої радіації може проявитися розвитком місцевих променевих реакцій (опіки, катаракти) або загального генералізованого процесу (променева хвороба).

Первинна (пряма) дія іонізуючої радіації на живу тканину проявляється іонізацією і збудженням атомів і молекул і утворенням вільних радикалів, які мають високу хімічну активність. Вільні радикали викликають ланцюгові хімічні реакції внаслідок яких ушкоджуються структури ДНК, ферментів і утворюються ліпідні і хінонові радіотоксини. Останні, в свою чергу, пригнічують синтез нуклеїнових кислот, активність ферментів, підвищують проникність біомембран (непряма дія іонізуючої радіації). Як наслідок, виникають порушення процесів обміну, функціональні і структурні пошкодження клітин, органів і систем організму. В першу чергу патологічні зміни відбуваються в органах і тканинах з високою проліферативною активністю – лімфоїдній, кровотворній, епітелії шлунково-кишкового тракту (ШКТ), гонадах. До віддалених наслідків дії на організм іонізуючої радіації належать мутації у статевих і соматичних клітинах. Перші можуть проявитися в наступних поколіннях розвитком спадкових хвороб, другі – злоякісними пухлинами (лейкози, рак) через багато років після опромінення.

З огляду на все перераховане вище, а також беручи до уваги трагічні наслідки атомного бомбардування Хіросіми і Нагасакі (1945), вибуху на Чорнобильській АЕС (1986), аварії на АЕС Фукусіма-1 (Японія, 2011) та інших техногенних катастроф, пов'язаних із використанням атомної енергії, які відбувалися і відбуваються в останні роки, а також потенційну загрозу використання ядерної зброї, знання причин, механізмів розвитку та клінічних проявів, викликаних дією іонізуючої радіації на організм, а також принципів патогенетичної терапії променевої хвороби є надзвичайно актуальним.

Дія на організм високої та низької температури ( $T^{\circ}$ ) як одного з патогенних факторів зовнішнього середовища вимагає пильного вивчення. Перегрівання (гіпертермія) або гіпотермія, що розвивається при дії високої або низької  $T^{\circ}$  на виробництві, в певних кліматичних зонах, є поширеним патологічним станом, що призводить до розвитку виражених патологічних змін в системі терморегуляції і загального обміну речовин організму, і, як наслідок, може призводити до серйозних розладів функціонування серцево-судинної і нервової систем. Крім того, місцева дія високої  $T^{\circ}$ , що приводить до опіків та опікової хвороби, та низької  $T^{\circ}$ , що спричиняє відмороження, є не менш актуальною.

Вивчення в експерименті на тваринах дії високої й низької  $T^{\circ}$  температури навколишнього середовища дозволяє розкрити механізми розвитку гіпер- і гіпотермії.

**Загальна мета** – вміти охарактеризувати патогенну дію іонізуючого випромінювання на організм, охарактеризувати місцеві та загальні прояви радіаційного ушкодження, головні механізми їх розвитку для того, щоб в подальшому курсі навчання (на кафедрі променевої терапії, професійних захворювань) виробити вміння раціонально застосовувати профілактику та патогенетичне лікування променевої хвороби.

Вміти охарактеризувати суть порушень, які виникають в організмі людини під впливом високої та низької  $T^{\circ}$ , використовувати знання механізмів цих порушень у практиці при діагностиці та лікуванні перегрівання і гіпотермії.

**Для цього необхідно вміти (конкретні цілі):**

1. Інтерпретувати поняття «іонізуюче випромінювання», «вільні радикали», «перекисне окислення ліпідів», «радіоліз води», «променева хвороба».
2. Пояснювати механізм місцевих та загальних реакцій, які виникають при опроміненні.
3. Виявляти основні прояви променевого ураження, пояснювати механізм місцевої та загальної дії іонізуючої радіації на організм.
4. Визначити поняття «гіпертермія».

5. Показати роль причини і умов у динаміці її виникнення і перебігу.
6. Охарактеризувати стадії перегрівання, основні явища перегрівання та їх механізми.
7. Визначити поняття теплового і сонячного удару.
8. Охарактеризувати поняття опіку. Описати стадії опікової хвороби і механізми її розвитку.
9. Визначити поняття «гіпотермія».
10. Показати роль причин і умов у динаміці її виникнення і перебігу.
11. Охарактеризувати стадії гіпотермії, основні прояви гіпотермії та їх механізми.
12. Визначити поняття природної та штучної гіпотермії.
13. Охарактеризувати поняття відмороження. Описати ступені відмороження.

### **Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навички.**

#### **Вміти:**

1. Охарактеризувати іонізуюче випромінювання, його види та властивості (каф. фізики).
2. Інтерпретувати процеси вільнорадикального окислення в нормі (каф. біохімії).
3. Оцінювати дані результатів дослідження перекисного окислення ліпідів (каф. біохімії).
4. Пояснити механізми теплообміну організму із зовнішнім середовищем (каф. фізіології).
5. Пояснити корисний пристосувальний сенс компенсаторних реакцій, що розвиваються при підвищенні  $T^{\circ}$  навколишнього середовища (каф. фізіології).
6. Пояснити корисний пристосувальний сенс компенсаторних реакцій, що розвиваються при зниженні  $T^{\circ}$  навколишнього середовища (каф. фізіології).

## **ЗАПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ**

1. Які види іонізуючого випромінювання можуть надавати патогенну дію на організм?
2. У чому полягає патогенез загальної та місцевої дії іонізуючого випромінювання на організм?
3. У чому сутність прямої ушкоджуючої дії іонізуючої радіації на клітини?
4. У чому сутність непрямой прогресуючої дії іонізуючої радіації на клітини?
5. Від чого залежить радіочутливість тканин до дії іонізуючої радіації?
6. Що таке променева хвороба? Назвіть форми і стадії гострої променевої хвороби (ГПХ).
7. Які синдроми найбільш характерні для періоду розгорнутої клінічної картини ГПХ? Їх патогенез?
8. Назвіть найбільш важливі віддалені наслідки дії на організм іонізуючого випромінювання.
9. Які фактори сприяють розвитку променевих ушкоджень і попереджують їх?
10. Які захисно-компенсаторні механізми в клітинах спрямовані на попередження та ліквідацію променевого ураження?
11. Поняття про гіпертермію.
12. Причина та умови перегрівання.
13. Стадії перегрівання. Основні явища перегрівання та їх механізми.
14. Тепловий і сонячний удар.
15. Опік. Опікова хвороба.
16. Поняття про гіпотермію. Причина та умови охолодження.
17. Стадії охолодження. Компенсаторні реакції на дію низької  $T^{\circ}$  навколишнього середовища та їх механізми. Основні явища охолодження та їх механізми.
18. Природна і штучна гіпотермія.
19. Відмороження.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ЗАНЯТТЯ

**Назва експерименту:** вивчення явищ перегрівання.

**Об'єкт експерименту:** біла миша.

**Обладнання:** банка ємністю 250 мл, ванночка, штатив, термометр, електронагрівач.

### Постановка експерименту

1. Ознайомитися з вихідним станом тварини: оцінити поведінку, відзначити реакцію на звук і забарвлення видимого шкірного покриву, підрахувати кількість дихальних рухів за хвилину.
2. Помістити тварину в банку, поставити банку з мишею в ванночку з водою (температура  $+40^{\circ}\text{C}$ ). Надалі  $T^{\circ}$  води підвищувати на  $1-2^{\circ}\text{C}$  до досягнення  $+45^{\circ}\text{C}$  і стежити за змінами стану тварини.
3. Замалювати схему установки.

4. Отримані результати занести в таблицю.

Час	$T^{\circ}$ навколишнього середовища	Стан тварини				Примітки
		поведінка	реакція на звук	забарвлення шкіри	частота дихання	

### ВИСНОВКИ:

1. Причина спостережуваних явищ \_\_\_\_\_

2. Умови, що сприяють перегріванню \_\_\_\_\_

3. Механізми розвитку перегрівання \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

# ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

## ПАТОГЕННА ДІЯ НА ОРГАНІЗМ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

**Іонізуюче випромінювання (радіація)** – такі види променевої енергії, які, потрапляючи в певні середовища або проникаючи через них, спричиняють в них іонізацію.

У більш вузькому сенсі до іонізуючого випромінювання **не відносять** ультрафіолетове випромінювання і випромінювання видимого діапазону світла, яке в окремих випадках також може бути іонізуючим. Випромінювання мікрохвильового і радіодіапазонів **не є** іонізуючим, оскільки його енергії недостатньо для іонізації атомів і молекул в основному стані.

**Найбільш значимі наступні типи іонізуючого випромінювання:**

- **Короткохвильове електромагнітне випромінювання (потік фотонів високих енергій):**
  - ✓ рентгенівське випромінювання;
  - ✓ гамма-випромінювання.
- **Потоки частинок:**
  - ✓ бета-частинок (електронів і позитронів);
  - ✓ альфа-частинок (ядер атома гелію-4);
  - ✓ нейтронів;
  - ✓ протонів, інших іонів, мюонів та ін.;
  - ✓ осколків поділу (важких іонів, що виникають при поділенні ядер).

Широке використання атомної енергії в мирних цілях, різноманітних прискорювальних установок і рентгенівських апаратів різного призначення зумовило поширеність іонізуючих випромінювань у господарстві і величезні, все зростаючі контингенти осіб, що працюють в цій галузі.

### **Вплив іонізуючих випромінювань на організм**

Основна дія всіх іонізуючих випромінювань на організм зводиться до іонізації тканин тих органів і систем, які піддаються опроміненню. При роботі з продуктами, що мають іонізуюче випромінювання, шляхи впливу останніх можуть бути двоякими: за допомогою зовнішнього і внутрішнього опромінення.

**Зовнішнє опромінення** може мати місце при роботах на прискорювачах, рентгенівських апаратах та інших установках, що випромінюють нейтрони і рентгенівські промені, а також при роботах із закритими радіоактивними джерелами.

При зовнішньому опроміненні променями зі значною проникаючою здатністю іонізація відбувається не тільки на опромінюваній поверхні шкіри та інших покривів, але і в більш глибоких тканинах, органах і системах. Період безпосереднього зовнішнього впливу іонізуючих випромінювань – експозиція – визначається часом опромінення.

**Внутрішнє опромінення** відбувається при попаданні радіоактивних речовин всередину організму, що може статися при вдиханні парів, газів й аерозолів радіоактивних речовин, занесенні їх в ШКТ або попаданні в потік крові (у випадках забруднення ними пошкоджених шкіри і слизових). Внутрішнє опромінення більш небезпечне. По-перше, при безпосередньому контакті з тканинами навіть випромінювання незначних енергій і з мінімальною проникаючою здатністю діє на ці тканини. По-друге, при знаходженні радіоактивної речовини в організмі тривалість її дії (експозиція) не обмежується часом безпосередньої роботи з джерелами, а триває безперервно до його повного розпаду або виведення з організму. Крім того, при попаданні всередину деякі радіоактивні речовини, маючи певні токсичні властивості, крім іонізації, надають місцеву або загальну токсичну дію.

## Перелік одиниць вимірювання радіологічних величин

Фізична величина	Позасистемна одиниця	Система СІ	Перехід від позасистемної до системної одиниці
Активність нукліда в радіоактивному джерелі, А	Кюрі (Ки)	Беккерель (Бк)	1Ки = 3.7·10 <sup>10</sup> Бк
Експозиційна доза, X	Рентген (Р)	Кулон/кілограм (Кл /кг)	1Р = 2,58· 10 <sup>-4</sup> Кл /кг
Поглинена доза, D	Радій (рад)	Грей (Дж/кг)	1рад = 0,01Гр
Еквівалентна доза, Н	Бер (бер)	Зіверт (Зв)	1бер = 0,01 Зв
Потужність експозиційної дози	Рентген/секунда (Р/с)	Кулон/кілограм в секунду (Кл/кг*с)	1Р/с = 2.58· 10 <sup>-4</sup> Кл/кг*с
Потужність поглиненої дози	Радій/секунда (Рад/с)	Грей/секунда (Гр/с)	1рад/с = 0.01Гр/с
Потужність еквівалентної дози	Бер/секунда (бер/с)	Зіверт /секунда (Зв/с)	1бер/с = 0.01Зв/с
Інтегральна доза випромінювання	Радій-грам (Рад/г)	Грей-кілограм (Гр/кг)	1рад-г = 10 <sup>-5</sup> Гр/кг

## Радіочутливість тканин

**Радіочутливість – здатність організму реагувати на малі дози радіації, яка проявляється через нелетальні радіобіологічні ефекти в організмі.**

Чим менше дози, що викликають нелетальні радіобіологічні ефекти, тим вище радіочутливість організму.

**Радіостійкість – здатність організму переносити високі рівні опромінення (летальні і напівлетальні дози).**

Радіочутливість оцінюється **летальною і полулетальною** дозами. Летальна доза - ЛД100 (або ЛД100/30) – це мінімальна доза опромінення, що викликає смерть 100% опромінених організмів протягом 30 днів. Відповідно їй визначається напівлетальна доза ЛД50 (або ЛД50/30) – мінімальна доза опромінення, що викликає смерть 50% опромінених організмів протягом 30 днів.

Кожному біологічному об'єкту (різних клітин, тканин, органів і цілих організмів) властива своя міра сприйнятливості до впливу іонізуючої радіації – *видова радіочутливість*. Так, наприклад, собаки є більш радіочутливими тваринами, ніж кролики: при рівномірному опроміненні абсолютно смертельною для собак вважається доза 350 р, а для кроликів - 800-1000 р. Абсолютно смертельна доза загального опромінення для людини - 600-700 р.

Радіочутливість змінюється в залежності від пори року (*сезонна радіочутливість*). Наприклад, радіочутливість собак і кроликів в осінньо-зимовий період значно знижена. Радіочутливість організму неоднакова в різні вікові періоди (*вікова радіочутливість*), проте літературні дані з цього питання суперечливі. Суперечливі відомості і про статеву радіочутливість. На радіочутливість впливає вихідний фізіологічний стан організму, а також його індивідуальні властивості (*індивідуальна радіочутливість*).

Відповідно до сформульованого в 1906 р. французькими дослідниками І. Бергоньє і Л. Трибондо закону ступінь ураження клітин, які діляться в клітинних популяціях, що розмножуються тим вищий, чим більша у них здатність до розмноження, чим вища швидкість їх розмноження.

**За радіочутливістю органи і тканини умовно розділяться на три групи:**

- **До першої, найбільш чутливої до випромінювань групи, відносяться:**
  - ✓ червоний кістковий мозок (ЧКМ),

- ✓ статеві залози,
- ✓ селезінка,
- ✓ лімфоїдна тканина.

Стовбурові клітини цих тканин повністю гинуть при дозі опромінення 10 Гр. Зміни в них, які морфологічно реєструються, виникають при опроміненні дозою 0,25 Гр.

➤ *До другої, більш резистентної до випромінювань групи, відносяться:*

- ✓ ШКТ,
- ✓ печінка,
- ✓ органи дихання,
- ✓ органи виділення,
- ✓ органи зору,
- ✓ м'язова тканина.

Клітини цих тканин витримують дозу опромінення до 40 Гр.

➤ *До третьої групи відносяться:*

- ✓ нервова тканина,
- ✓ шкіряний покрив,
- ✓ хрящова і кісткова тканина.

Ці тканини витримують дозу опромінення до 80-100 Гр.

### Патогенез дії іонізуючого випромінювання

Механізми патогенної дії іонізуючого випромінювання представлені на рис. 1.

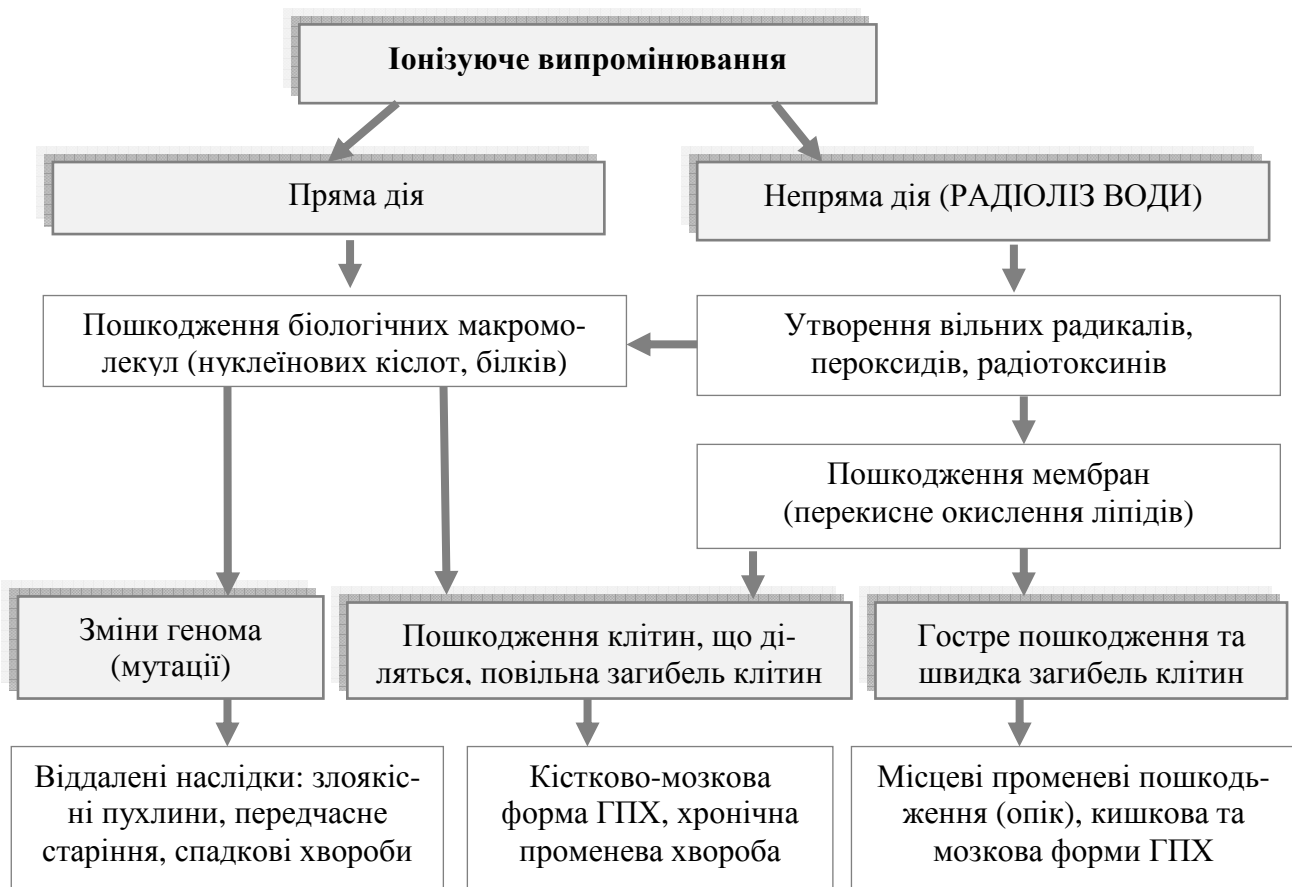


Рис. 1. Механізми патогенної дії іонізуючого випромінювання

### Пряма і непряма дія іонізуючого випромінювання

В основі шкідливої дії радіації на органічні молекули (в тому числі такі життєво важливі молекули-мішені, як ДНК, білки та ін.) можуть лежати 2 механізми.

**Перший механізм** обумовлений пошкодженням молекули-мішені в результаті безпосередньої взаємодії випромінювання з цією молекулою, тобто в результаті **прямої дії випромінювання**. В даний час вважають, що на рівні клітини непряму дію іонізуючого випромінювання забезпечує 70-90% променевиx ушкоджень критичних клітинних структур, в тому числі молекул ДНК.

**Другий механізм** обумовлений пошкодженням молекули-мішені, здійснюваним активними продуктами (наприклад, активними продуктами радіолізу води, радикалами), що утворилися з інших молекул в результаті їх безпосередньої взаємодії з випромінюванням. Таким чином, в цьому випадку пошкодження молекули-мішені відбувається в результаті **непрямої дії випромінювання**.

Найбільше біологічне значення мають продукти радіолізу  $H_2O$ , які представлені на рис. 2.

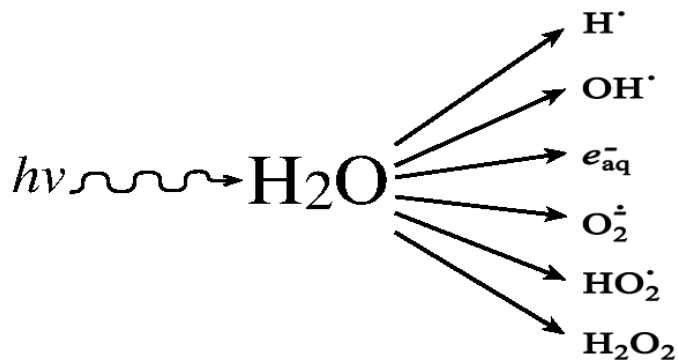


Рис. 2. Основні продукти радіолізу води.

Як видно, серед них є і радикали (радикал водню  $H^\bullet$ , гідроксильний радикал  $OH^\bullet$ , супероксиданіонрадикал і перекисний радикал  $HO_2^\bullet$ ), і нерадикальні продукти (гідратований електрон  $e_{aq}^-$  і перекис водню  $H_2O_2$ ). Гідроксильний радикал є потужним окислювачем і вважається найбільш хімічно активним продуктом радіолізу води. Гідратований електрон також має високу реакційну здатність, проте, вже в якості відновника.  $H_2O_2$ , хоча і не є радикалом, являє собою дуже нестійке з'єднання і є джерелом радикальних продуктів. У присутності іонів  $Fe^{2+}$   $H_2O_2$  розпадається з утворенням  $OH^\bullet$  (реакція Фентона).

Продукти радіолізу  $H_2O$  можуть дифундувати від місця утворення до життєво важливих молекул клітини і викликати їх модифікацію, тобто пошкодження.

При радіолізі  $H_2O$  відбувається зрушення кислотно-основного стану, зміни в окислювально-відновних процесах, що призводять до порушень обміну речовин в організмі. Продукти радіолізу активно вступають в реакцію з білковими молекулами, часто утворюючи токсичні сполуки. Утворюються виключно шкідливі для організму і реакційно здатні перекисні сполуки, які запускають цілий ланцюг послідовних біохімічних реакцій і поступово призводять до руйнування клітинних мембран (стінок клітин й інших структур). Це призводить до порушень життєдіяльності окремих функцій або систем організму в цілому.

## Радіотоксини

**Радіотоксини** – це продукти вільнорадикального окислення, що утворюються у тканинах під дією радіоактивного опромінення.

Найбільше значення в патогенезі променевиx уражень мають **ліпідні радіотоксини** (ліпідні гідроперекиси, епоксиди, альдегіди, кетони). Будучи проміжними і кінцевими продуктами перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), вони накопичуються в мембранах клітин і порушують їх бар'єрні властивості.

Крім того, в опромінених клітинах з деяких амінокислот (тирозин, триптофан), серотоніну, катехоламінів утворюються т.з. **хінонові радіотоксини**. Вони є хімічними мутагенами, які пригнічують активність багатьох ферментів.

Радіотоксини, потрапляючи з пошкоджених клітин в кров, надають патогенну дію і на віддалені від місця їх утворення органи і тканини (визначають дистанційну дію радіації, так званий **абскопальний ефект**). Цим, зокрема, пояснюються загальні порушення в організмі при місцевих променевиx ураженнях.



## Прояви радіаційних уражень

Біологічна дія іонізуючих випромінювань ( $\alpha$ - і  $\beta$ - частинки,  $\gamma$ - кванти, протони і нейтрони) в живому організмі умовно можна поділити на три рівні – молекулярний, клітинний і організм в цілому (системний).

### Молекулярний рівень впливу

Основним безпосереднім результатом поглинання енергії випромінювання будь-якою речовиною, є іонізація і збудження її атомів і молекул. При цьому утворюються «гарячі» (високоенергетичні) і виключно реакційні частинки – осколки молекул: іони і вільні радикали. Надалі відбувається міграція поглиненої енергії за макромолекулярними структурами і між окремими молекулами, розриви хімічних зв'язків, утворення вільних радикалів і реакції між ними та іншими, які уже ушкоджені, так і неушкодженими молекулами. При цьому виникають молекули нового, часто чужорідного для організму складу. Ці ефекти можуть бути наслідком поглинання енергії випромінювання самими макромолекулами білків, нуклеопротейдів, структурами внутрішньоклітинних мембран. У цьому випадку говорять про *прямую дію* випромінювання.

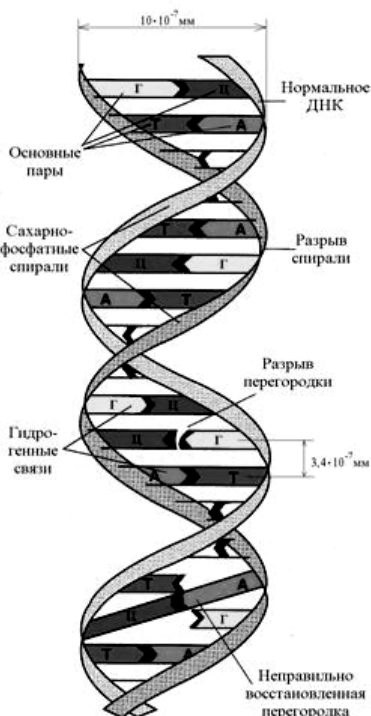


Рис. 3. Вплив радіоактивного опромінення на молекулу ДНК

При опроміненні нитки ДНК різко скручуються, утворюються водневі містки між різними нитками ДНК, порушується спіральна будова молекули; особливо характерне руйнування подвійних спіралей ДНК, скручування або внутримолекулярна полімеризація (утворення молекулярних сіток), розкриття подвійних спіралей, розгалуження і т.п. (рис. 3). Молекулярна вага, так само як і радіус спіралей ДНК, змінюється в залежності від величини дози опромінення, а також в залежності від потужності дози випромінювання.

З багатьох початкових молекулярних пошкоджень найбільше значення надають пошкодженням унікальних структур ядерної ДНК, а також внутрішньоклітинних мембран. Перераховані процеси здійснюються в три послідовні стадії: *фізичну*, *фізико-хімічну* і *хімічну* протягом надзвичайно короткого проміжку часу (в межах 1 мілісекунди) і є спільними для дії випромінювання як на живу, так і на неживу матерію. Подальша *біологічна стадія* – вторинні, (радіобіологічні), ефекти на всіх рівнях організації живого, займає значно більше часу, триває іноді протягом усього життя.

### Клітинний рівень впливу

В результаті опромінення можуть спостерігатися такі основні види клітинних реакцій:

- пригнічення поділу,
- різні типи хромосомних аберацій,
- різні летальні ефекти.

Клітинний рівень впливу включає в себе всі порушення і процеси, зумовлені змінами функціональних властивостей опромінених клітинних структур. Найбільш небезпечними ушкодженнями клітини є *порушення мітозу і пошкодження хромосомного апарату*.

Для первинного і вторинного ефекту випромінювань характерні певні типи хромосомних змін. При первинному ефекті в клітинах, які ще зберігають мітотичну активність, виявляються переважно такі типи хромосомних змін: пікноз ядра, псевдоамітози і склеювання хромосом, а також аглютинація хроматину. На противагу цьому при вторинному ефекті спостерігаються структурні

зміни хромосом. Хромосомні аберації вторинного ефекту морфологічно проявляються в клітинах переважно у вигляді утворення фрагментів і хромосомних містків.

Інша мішень дії радіації на клітини – **внутрішньоклітинні мембрани**. Активація під впливом опромінення реакцій вільнорадикального ПОЛ може викликати:

- деструктивні зміни мембран,
- ураження мембранозв'язаних ферментів,
- порушення проникності мембран,
- порушення активного транспорту речовин через мембрани,
- зниження іонних градієнтів в клітині,
- порушення процесу синтезу АТФ,
- вихід ферментів з місць їх специфічної локалізації, надходження їх в ядро і, як наслідок цього, до дезорганізації ядерних структур і загибелі клітини.

Такий тип загибелі клітин називається *інтерфазною загибеллю*. За таким типом можуть гинути як клітини, які не діляться, так і клітини, що діляться.

Ще однією причиною інтерфазної загибелі клітин після опромінення є активація процесів *апоптозу*, в ході якого відбувається міжнуклеосомна деградація хроматину, що виявляється пізніше фрагментацією ядра. Радіаційно-індукований апоптоз часто розглядається як результат включення програми клітинної загибелі. Процеси апоптозу спостерігаються в більшості лімфоїдних клітин, які гинуть після опромінення. Продукти ПОЛ, яке активується під впливом опромінення, є «*радіотоксинами*», здатними самі по собі надавати ефекти, подібні до опромінення.

### ***Рівень впливу на організм в цілому***

Рівень організму в цілому (системний) є результатом біологічного впливу іонізуючого випромінювання на клітини і органи живого організму, так як діяльність всіх їх знаходиться в постійному взаємозв'язку і взаємозалежності.

Під дією енергії радіоактивних частинок або електромагнітних коливань може відбуватися утворення поверхні рани або розрив хромосом. В абсолютній більшості випадків при цьому клітини гинуть, але в дуже рідкісних випадках, при наявності особливих біохімічних умов, клітини з пошкодженими хромосомами діляться і дають початок новій тканині, невластивій опромінену органу (пухлини). При цьому ймовірність розвитку пухлини тим більша, чим більша доза опромінення на клітину і чим більше клітин піддавалося опроміненню однаковою дозою.

В результаті загибелі клітин при прямій дії тканина не справляється зі своїми функціональними навантаженнями і настає декомпенсація її функцій з клінічними порушеннями, властивими втраті функції опроміненого органу при інших захворюваннях.

Після руйнування клітин тканина починає прискорено ділити здорові клітини, замінюючи втрачені. Однак регенераторним здібностям тканин є межа. Поки доза опромінення руйнує клітини в межах регенеративних можливостей тканини, радіація діє не помітно. Але як тільки доза викликає руйнування клітин в кількості, що перевищує регенеративну здатність тканини, вона не справляється зі своїми функціями, починають проявлятися функціональні розлади – це поріг дози, після якого з'являються детерміновані ефекти. Тяжкість цих ефектів прямо залежить від дози опромінення. Ці ефекти проявляються у всіх опромінених після перевищення порога дози і для кожного ефекту існує своя гранична доза. Так, після разового опромінення дозою понад 0,15 Зв в опромінених тканинах з'являється помутніння кристалика, при дозі опромінення понад 0,2 Зв – стерильність яєчників, при дозі більш 0,4 Зв – пригнічення функції ЧКМ.

При зазначених дозах ці явища можуть бути нетривалими, а при великих дозах вони можуть носити стійкий характер. При опроміненні в дозі понад 1 Зв розвивається променева хвороба легкого ступеня, при дозі 2 Зв – середньої тяжкості, при дозі понад 3 Зв – важка форма, при дозі більше 4 Зв – вкрай важка форма, а доза разового опромінення на все тіло 6 Зв вважається абсолютно смертельною. Все це детерміновані ефекти, до них можна віднести і променеві опіки.

Розрізняють *місцеву і загальну* дію іонізуючого випромінювання.



Рис. 4. Прояви місцевої дії іонізуючої радіації.

При *місцевій* дії іонізуючої радіації, в залежності від дози опромінення, виникають різні зміни, починаючи від незначних розладів периферичного кровообігу аж до розвитку радіаційних опіків і некрозів.

Після *загального опромінення* (особливо повторного) різних ділянок організму, в залежності від дози отриманого впливу, можуть виникати або ледь вловимі загальні реакції, або різні форми променевої хвороби. Сумарний вплив соматичних порушень в діяльності органів і тканин викликає виникнення вогнищ підвищеної збудливості в корі головного мозку (ГМ), що призводить до дискореляції між нервовою системою (НС) і залозами внутрішньої секреції й іншими системами організму.

## ПРОМЕНЕВА ХВОРОБА

**Променева хвороба** – захворювання, що виникає в результаті впливу різних видів іонізуючих випромінювань і характеризується симптомокомплексом, що залежить від виду випромінювання, його дози, локалізації джерела радіоактивних речовин, розподілу дози в часі і тілі людини

Променева хвороба може розвинути як при короткочасному опроміненні значними дозами, так і внаслідок хронічного впливу іонізуючого випромінювання.

**Гостра променева хвороба (ГПХ)** – захворювання, що виникає при зовнішньому, відносно рівномірному опроміненні в дозі більше 1 гр (100 рад) протягом короткого часу.

**Хронічна променева хвороба (ХПХ)** розвивається в результаті тривалого безперервного або фракціонованого опромінення організму в дозах 0,1-0,5 сГр/доб при сумарній дозі, що перевищує 0,7-1 Гр. ХПХ при зовнішньому опроміненні являє собою складний клінічний синдром із залученням ряду органів і систем, періодичність перебігу якого пов'язана з динамікою формування променевого навантаження, тобто з продовженням або припиненням опромінення.

## ГОСТРА ПРОМЕНЕВА ХВОРОБА

Основні форми ГПХ і дози опромінення, після яких вони розвиваються, представлені в табл. 2. Яка саме система виявляється в конкретних умовах критичною, залежить як від рівня їх радіочутливості, так і від швидкості розвитку смертельних випадків при несумісним з життям пошкодженням даної системи.

Таблиця 2. *Клінічні форми і ступені тяжкості ГПХ від зовнішнього опромінення*

Клінічна форма	Ступінь тяжкості	Доза, Гр (± 30%)
Кістковомозкова	1 (легка)	1-2
Кістковомозкова	2 (середня)	2-4
Кістковомозкова	3 (важка)	4-6
Перехідна	4 (вкрай важка)	6-10
Кишкова	4 (вкрай важка)	10-20
Токсемічна (судинна)	4 (вкрай важка)	20-80

Залежно від дози опромінення виділяють 4 клінічні форми ГПХ:

- ❖ **Кістково-мозкова (типова) форма** - 1-10 грей, летальність 50%.
- ❖ **Кишкова форма** (10-20 грей, смерть на 16-18 добу в результаті інтоксикації продуктами кишкового вмісту).
- ❖ **Токсемічна (судинна) форма** (20-80 грей, смерть на 4-7 добу після опромінення).
- ❖ **Церебральна форма** (понад 80 грей смерть на 1-3 добу після опромінення).

## **Типова (кістковомозкова) форма**

Це єдина форма ГПХ, яка має періоди і ступені тяжкості.

**Ступені тяжкості кістковомозкової форми ГПХ** від рівномірного опромінення у людини в залежності від поглиненої дози випромінювання:

- Легка (1-2 Гр).
- Середньотяжка (2-4 Гр).
- Важка (4-6 Гр).
- Вкрай важка (більше 6 Гр).

**Періоди кістковомозкової форми ГПХ:**

- Початковий (первинної реакції).
- «Уявного благополуччя» (прихований).
- Розпалу.
- Відновлення.

### ***Початковий період (період первинної реакції)***

Починається з моменту дії радіації і триває від декількох годин до 34 діб, тривалість залежить від дози і вираховується за формулою: ступінь тяжкості + (1) = ... діб.

*Показники первинної реакції:*

- ✓ підвищена T°;
- ✓ нудота, блювота (від одноразової до багаторазової і нестримної), особливо після прийому рідини;
- ✓ відсутність апетиту; іноді відчуття сухості та гіркоти в роті;
- ✓ відчуття тяжкості в голові, головний біль, загальна слабкість, сонливість;
- ✓ шокоподібний стан;
- ✓ падіння артеріального тиску (АТ);
- ✓ короткочасна втрата свідомості;
- ✓ пронос;
- ✓ у периферичній крові в першу добу після опромінення спостерігається нейтрофільний лейкоцитоз і лімфопенія.

Можна виділити чотири синдроми у формуванні первинної реакції, які переплітаються між собою:

1. *Астено-гіподинамічний*, що проявляється головним болем, запамороченням, різкою слабкістю, дратівливістю, безсонням, почуттям страху, збудженням.
2. *Гастроінтестинальний*, що характеризується блювотою, нудотою, втратою апетиту, слинотечею, рідше – проносом. Синдром цей центрогенний і мало залежить від пошкодження власне органів травлення. Патогенетично це пов'язане з утворенням радіотоксинів у результаті прямої шкідливої дії радіації і впливом їх на регуляторні структури ЦНС. Тому і клінічно первинна реакція дуже нагадує картину гострого отруєння.
3. *Серцево-судинний* – зниження АТ, тахікардія, аритмія, задишка.
4. *Гематологічний* – виникає короткочасний лейкоцитоз із зрушенням лейкоцитарної формули вліво, лімфопенія, що досягає максимуму через 72 години після опромінення.

Патогенетична основа – радіаційна токсемія. Основний клінічний прояв – інтоксикація. Виділяють 5 опорних симптомів початкового періоду, що є **клінічними критеріями визначення ступеня тяжкості** (так як вони корелюють із дозою) (табл. 3).

Таблиця 3. *Клінічні критерії визначення ступеня тяжкості початкового періоду ГПХ*

Симптом	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
Блювота	Ні або через > 3 год. одноразово	Ч/з 1,5-3 години 2 і > рази	Ч/з 0,5-1,5 години багаторазово	Ч/з <0,5 години неприборкана
Головний біль	Тимчасовий помірний	Постійний помірний	Тимчасовий сильний	Постійний сильний, сплутаність свідомості
Слабкість	Немає	Нестійка хода	Потребують підтримки	Носилкові
Температура тіла	Нормальна	Субфебрильна (ближче 37°C)	Субфебрильна (ближче 38°C)	Вище 38°C
Гіперемія шкіри	Рум'янець щік	«Засмага в травневий день»	Явна гіперемія	Інтенсивна гіперемія

### **Прихований період (уявного благополуччя)**

Тривалість залежить від дози: може тривати 30 діб (при дозах 1-2 Гр), або взагалі бути відсутнім (при дозах більше 10 Гр).

Термін «клінічне благополуччя, яке здається» застосовується в даному випадку через відсутність клінічно видимих ознак хвороби (включаючи поліпшення самопочуття хворого), хоча цілий ряд клінічних ознак спостерігається і в цій фазі, наприклад: лімфопенія, орофарингеальний синдром, випадіння волосся (при опроміненні в дозах не менше 4 Гр), тромбоцитопенія і нейтрофільна лейкопенія, пригнічення ранніх стадій сперматогенезу і т.і.

Об'єктивно – у хворих є безсимптомні зміни в крові, за якими можна визначити ступінь тяжкості ГПХ (табл. 4).

Таблиця 4. *Гематологічні критерії визначення ступеня тяжкості ГПХ*

Показник	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
Лімфоцити (109 / л) на 2-4 день	> 1	0,5-1	0,1-0,4	<0,1
Лейкоцити (109 / л) на 7-9 день	> 3	2-3	1-2	<1
Тромбоцити (109 / л) на 18-20 день	> 80	<80	період розпалу	період розпалу
Час настання агранулоцитозу	Немає	20-30 день	8-20 день	До 8 дня

### **Період розпалу**

Залежно від дози опромінення може наступати на 57 тижні (при дозах 1-2 Гр), або вже на 1-2 добу після опромінення (при дозах більше 20 Гр).

### **Основні клінічні синдроми періоду розпалу ГПХ:**

**Гематологічний синдром.** Виявляється панцитопенією, тобто зменшенням вмісту в крові всіх формених елементів. Оскільки тривалість життя різних клітин крові неоднакова, то спочатку зменшується вміст короткоживучих формених елементів – лімфоцитів, нейтрофілів, і значно пізніше – еритроцитів. Таким чином, найраніше зникають з крові лімфоцити. Лімфоцитопенію можна виявити вже в період уявного благополуччя. Потім зменшується вміст гранулоцитів (нейтропенія), потім – тромбоцитів (тромбоцитопенія) і, нарешті, еритроцитів (анемія).

### **Причини розвитку панцитопенії:**

- ✓ ураження ЧКМ,
- ✓ природна загибель зрілих формених елементів, що містяться в крові.

**Геморагічний синдром.** Раніше за все з'являються крововиливи на слизових оболонках (СО) порожнини рота, потім виникає петехіальний висип на шкірі пахової області, внутрішніх поверхонь стегон, гомілок і передпліч, крововиливи в підшкірну клітковину. У важких випадках виникають носові і кишкові кровотечі, а також гематурія. При дослідженні очного дна – застійні явища з дрібними крововиливами. Крововиливи в мозок або мозкові оболонки супроводжуються появою вогнищевої неврологічної симптоматики; в легеневу тканину – кровохарканням; в ШКТ – дегтеподібний кал (меленої).



Рис. 5. Прояви геморагічного синдрому при ГПХ.

**Підвищена кровоточивість зумовлена такими факторами:**

- ✓ тромбоцитопенією;
- ✓ променевим пошкодженням ендотелію судин;
- ✓ підвищенням проникності судинної стінки під дією біогенних амінів (гістаміну, серотоніну), що вивільняються тканинними базофілами;
- ✓ порушенням згортання крові в результаті виділення тканинними базофілами великої кількості гепарину.

**Інфекційні ускладнення**

**Причини розвитку інфекційних ускладнень:**

- ✓ порушення зовнішніх бар'єрів організму (пошкодження покривного епітелію шкіри, епітелію СО порожнини рота, глотки, кишок),
- ✓ лейкопенія, результатом якої є порушення імунних реакцій організму (імунологічна недостатність) і фагоцитозу.

У хворих можуть бути різні інфекційні ускладнення: стоматит, гінгівіт, тонзиліт, бронхіт, пневмонія, ентерит, інфекція сечовивідних шляхів.

Найбільш небезпечним для життя інфекційним ускладненням є **променевий сепсис**. На відміну від звичайного сепсису, що виникає у неопромінених хворих, тут не спостерігається формування септичних вогнищ (гнійників), так як різко знижене число лейкоцитів у крові. І тільки тоді, коли їх кількість збільшується, починається утворення гною. Звичайними симптомами променевого сепсису є:

- некротичний стоматит,
- некротичний тонзиліт,
- некротична плевропневмонія,
- некротичний ентероколіт.

**Автоімунні реакції**

**Причина виникнення** – поява автоантигенів в опромінених тканинах. Радіаційні автоантигени – це власні тканинні білки, змінені під дією іонізуючого випромінювання.

**Астенічний синдром**

Включає в себе складний комплекс клінічних ознак, що виникають в результаті функціо-

нальних порушень ЦНС (загальна слабкість, запаморочення, непритомність, сонливість вдень, безсоння вночі та ін.).

### **Орофарингеальний синдром**

При цьому синдромі патологічний процес, зазвичай, визначається ураженням мигдаликів, слизових зіву, носових ходів і мови (рис. 6).

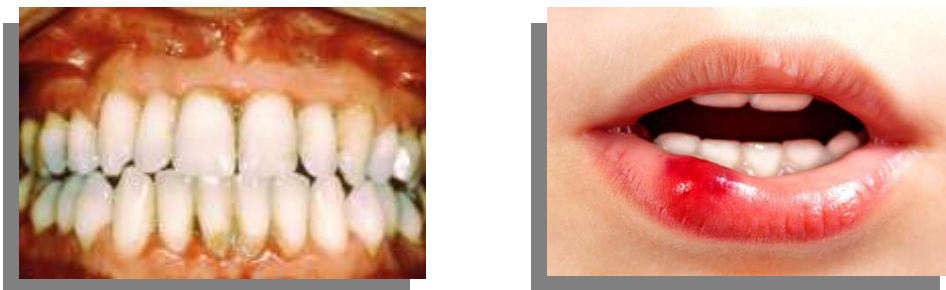


Рис. 6. Прояви орофарингеального синдрому при ГПХ.

Початкові його ознаки реєструються у вигляді хворобливості і набрякlosti ясен і болю в горлі. У важких випадках у ротовій порожнині виникає кровоточивість, виразки і некрози.

### **Гастроінтестинальний синдром**

Виявляється шлунковою і кишковою диспепсією в результаті розвитку токсико-септичного гастроентероколіту. Часто на тлі токсемії має місце геморагічний гастроентероколіт.

#### **Прояви:**

- Анорексія.
- Часті рідкі випорожнення з домішкою крові.
- Схуднення до кахексії через різке порушення надходження поживних речовин в організм з ШКТ і великої втрати рідини (у зв'язку з проносом) – синдром променевої кахексії.
- Можуть виникати інвагінації, виразки і прорив кишечника.

### **Синдром епіляції**

Випадіння волосся починається на 2 тижні захворювання. Спочатку випадає волосся на голові і лобку, а потім на підборідді, в пахвових западинах і на тулубі. Поступово досягається стадія тотального облісіння (рис. 7).



Рис. 7. Прояви синдрому епіляції при ГПХ.

### **Синдром серцево-судинних порушень**

**Прояви:** відчуття серцебиття, болі в області серця різного характеру, почастищення пульсу, розширення меж серця, глухість тонів серця, систолічний шум над верхівкою, зниження АТ аж до колапсу, на ЕКГ: зниження вольтажу зубців, розширення шлуночкового комплексу (QRS), сплюснення зубців Т і Р, зміщення інтервалу S-T.

Таблиця 5. Характеристика періоду розпаду в залежності від ступеня тяжкості ГПХ

Показник	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
Астенічний синдром	+	+	+	+
Синдром інфекційних ускладнень	-	+	+	+
Гематологічний синдром	-	+	+	+

Геморагічний синдром	-	+	+	+
Гастроінтестинальний синдром	-	-	+	+
Орофарингеальний синдром	-	-	+	+
Синдром серцево-судинних порушень	-	-	+	+
Синдром епіляції	-	-	+	+
Синдром променевої кахексії	-	-	-	+
Лейкоцити ( $\times 10^9$ /л)	1,5-3	0,5-1,5	0,1-0,5	<0,1
Тромбоцити ( $\times 10^9$ /л)	60-100	30-50	до 30	до 20
Анемія	-	+	++	+++
ШОЕ (мм/год)	10-25	25-40	40-60	60-80
Тривалість (днів)	менше 30	до 60	більше 60	-

### **Період відновлення**

Починається з 45-50 діб після опромінення.

- ❖ Починається звичайно з ознак нормалізації кровотворення. У периферичній крові з'являються спочатку поодинокі мієлобласти, промієлоцити, мієлоцити, моноцити і ретикулоцити, а в подальшому швидко (декілька днів) наростає число лейкоцитів, тромбоцитів і ретикулоцитів.
- ❖ При дослідженні ЧКМ спостерігаються всі ознаки його регенерації: збільшується число бластних форм, мітозів і мієлокариоцитів.
- ❖ Одночасно з регенерацією кровотворення і збільшенням числа нейтрофілів температура тіла знижується до нормальних цифр, поліпшується загальне самопочуття хворого.
- ❖ Зникає кровоточивість.
- ❖ Відбувається відторгнення некротичних мас і загоєння неглибоких ерозій на шкірі і СО.
- ❖ З 2-5 міс. нормалізується функція потових і сальних залоз шкіри, відновлюється ріст волосся.
- ❖ Протягом тривалого часу залишаються явища астенізації, дисфункції ВНС, лабільність гемодинамічних і гематологічних показників.
- ❖ Відновлення змінених функцій йде повільно і характеризується (особливо при важких формах ГПХ) тим, що поряд з регенерацією в пошкоджених органах тривалий час зберігається підвищена виснаженість і функціональна недостатність регуляторних процесів, особливо в серцево-судинній системі і НС.
- ❖ За позитивного результату ГПХ період відновлення триває в цілому 3-6 місяців, іноді до 1 р., повне відновлення, в залежності від тяжкості променевої хвороби, може затягуватися на 1-3 р.

**Променева хвороба I ст.** Період відновлення настає до кінця 2-го місяця після опромінення. Відзначається повне одужання і відновлення працездатності.

**Променева хвороба II ст.** Одужання починається з появи ознак активізації кровотворення.  $T^{\circ}$  тіла знижується, поліпшується загальне самопочуття. У період одужання хворі ще потребують стаціонарного лікування (до 1-1,5 міс.), але в подальшому вони можуть бути виписані на амбулаторне лікування. Тільки після цього вирішуються питання військово-лікарської та трудової експертизи. Орієнтовно можна вважати, що у 50%, що перенесли ГПХ II ступеня через 4-5 місяців після ураження працездатність може повністю відновитися. Однак у інших вона буде все ж знижена.

**Променева хвороба III ст.** При позитивному закінченні настає тривалий період одужання, в процесі якого відбувається різне за темпом і часом відновлення функціонального стану окремих органів і систем. Кровотворення відновлюється бурхливо і в короткий проміжок часу. Причому ЧКМ протягом декількох днів перетворюється із спустошеного в гіперплазований.

У периферичній крові розвивається нейтрофільний лейкоцитоз із зрушенням лейкоцитарної формули вліво. Протягом перших 4-5 тижнів після появи ознак відновлення хворі потребують лі-



кування в стаціонарних умовах. В подальшому їх загальний стан поліпшується настільки, що вони можуть бути переведені на режим санаторію, де їх перебування доцільно протягом 1,5-2 місяці. Після цього можна вирішувати експертні питання. Більшість хворих, що перенесли ГПХ 3 ст., до цього часу ще будуть мати місце виражені порушення, що знижують працездатність.

## Кишкова форма

Розвивається при дозі опромінення 10-20 Гр. При кишковій формі важка і тривала (до 3-4 діб) первинна реакція настає через 5-10 хвилин після опромінення.

### Прояви:

- Спостерігаються підвищення  $T^{\circ}$  тіла, еритема шкіри, з першого дня – нестримна блювота, пронос.
- У перший тиждень можливий короткий прихований період, коли стілець може тимчасово нормалізуватися.
- З 6-8 доби – різке погіршення: важкий ентерит, зневоднення, кровоточивість, інфекційні ускладнення.
- Розвивається клінічна картина некротичної ентеропатії, клінічно проявляється підвищенням  $T^{\circ}$  тіла (нерідко до  $+40^{\circ}\text{C}$ ), рідкими або кашкоподібними випорожненнями, здуттям живота.
- При пальпації черевної порожнини зазвичай з'являються звуки плескоту і бурчання в ілеоцекальній області.
- Некротична ентеропатія у важких випадках може ускладнитися інвагінацією, проривом кишки і розвитком перитоніту.
- В результаті атонії шлунка харчові маси можуть надовго затриматися в ньому.
- Порушуються процеси всмоктування в кишечнику, маса тіла прогресивно знижується.
- Кількість лейкоцитів у крові катастрофічно падає.
- Геморагії в СО кишечника й інфекційні ускладнення в ще більшому ступені обтяжують стан уражених хворих.
- Смерть настає зазвичай на 8-12 добу від переважного ураження кишечника, хоча такі постпроменеві зміни як агранулоцитоз і тромбоцитопенія, а також крововиливи в різні органи і тканини, поряд з явищами бактеріємії неминуче будуть супроводжувати ці ураження.

В основі розвитку шлунково-кишкового синдрому лежить *загибель СО тонкої кишки*.

На розтині загиблих в кишечнику характерні явища набряку і атрофія СО, численні петехії і виразкові зміни, наявність значної кількості некротичних ділянок СО в шлунку і в кишечнику, часто, проникаючого характеру.

## Токсемічна (судинна) форма

Розвивається при дозі опромінення 20-80 Гр. Патогенетичною основою цієї форми поряд з проявами важких уражень кишечника є:

- ✓ виражені ознаки судинних ушкоджень,
- ✓ загальна інтоксикація організму внаслідок глибоких змін в обміні речовин,
- ✓ розпад тканин кишечника.

Це призводить до порушення функції нирок, що проявляється в олігурії, підвищенні залишкового азоту і сечовини в крові. Інтоксикація викликає падіння тону судин (особливо артеріол і венул), в результаті чого розвивається різка гіпотензія. При цій формі первинна реакція – виражена.

### Прояви:

- Прихований період відсутній або нетривалий.
- Відразу після опромінення можливий колапс.
- На 2-4 добу наростають загальна інтоксикація, гемодинамічні порушення, слабкість, головний біль, тахікардія, олігурія, азотемія.
- З 3-5 доби – загальноомозкові розлади і менінгеальні симптоми (набряк мозку).
- Приєднання інфекції посилює інтоксикацію і постраждалі швидко гинуть.
- Смерть настає в перші 4-7 днів після ушкодження, внаслідок наростаючої інтоксикації тканинними метаболітами, іноді – від розвитку агранулоцитозу.

## Церебральна форма

При дозі понад 80 Гр. можлива смерть потерпілого в перші дві доби (коливання – від кількох хвилин і годин до 3 діб) при клінічній картині важких цереброваскулярних порушень: психомоторне збудження, судоми, атаксія, розлади дихання і кровообігу.

- ❖ Провідним є судомно-гіперкінетичний синдром.
- ❖ Відразу після впливу іонізуючих випромінювань розвивається виражена і бурхлива первинна реакція: виснажлива блювота, пронос і так звана рання минуца недієздатність, що виявляється короткочасною (на 20-30 хв.) втратою свідомості.
- ❖ Первинна реакція швидко змінюється депресією або, навпаки, підвищеною моторною збудливістю, судомами.
- ❖ Потім з'являються явища атаксії і некоординовані рухи. В подальшому настає прогресуюча артеріальна гіпотонія, колапс, кома і смерть від паралічу дихального центру. Така «блискавична», найгостріша форма невиліковна.

## НАСЛІДКИ ВПЛИВУ РАДІАЦІЇ НА ЛЮДИНУ

Класифікація можливих наслідків опромінення представлена на рис. 8.

Ефекти впливу радіації на людину зазвичай діляться на дві категорії:

- ❖ *Соматичні (тілесні)* – виникають в організмі людини, який піддавався опроміненню.
- ❖ *Генетичні* – пов'язані з пошкодженням генетичного апарату і проявляються у наступному або подальших поколіннях: це діти, онуки та більш віддалені нащадки людини, яка зазнала опромінення.

Таблиця 6. *Радіаційні ефекти опромінення людини*

Соматичні ефекти	Генетичні ефекти
1. Променева хвороба	1. Генні мутації
2. Локальні променеві ураження	
3. Лейкози	2. Хромосомні аберації
4. Пухлини різних органів	



## Соматичні ефекти

Соматичні (тілесні) ефекти – це наслідки впливу опромінення на самого опроміненого, а не на його потомків. Їх ділять на нестохастичні (детерміновані) і стохастичні (ймовірні).

### **Нестохастичні ефекти**

До нестохастичних соматичних ефектів відносять ураження, ймовірність виникнення яких і ступінь тяжкості ураження прямо залежить від дози опромінення і для виникнення яких існує дозовий поріг.

*Порогові (детерміновані) ефекти* виникають, коли число клітин, які загинули в результаті опромінення, які втратили здатність відтворення або нормального функціонування, досягає критичного значення, при якому помітно порушуються функції органів.

Таблиця 7. *Вплив різних доз опромінення на людський організм*

<b>Доза, Гр</b>	<b>Причина та результат впливу</b>
0,7-2 $10^{-3}$	Доза від природних джерел у рік
0,05	Гранично допустима доза професійного опромінення на рік
0,1	Рівень подвоєння ймовірності генних мутацій
0,25	Одноразова доза виправданого ризику в надзвичайних обставинах
1,0	Доза виникнення ГПХ
3-5	Без лікування 50% опромінених вмирає протягом 1-2 місяців внаслідок порушення діяльності клітин кісткового мозку
10-50	Смерть через 1-2 тижні внаслідок ураження головним чином ШКТ
100	Смерть через кілька годин або днів внаслідок пошкодження ЦНС

Ці ефекти проявляються лише при *інтенсивному одноразовому* або *багаторазовому* опроміненні, *що перевищує певний поріг*. При цьому виникають незлоякісні локальні ушкодження шкіри – променеви опік, катаракта очей, ушкодження статевих клітин (короткочасна або постійна стерилізація) та ін.

Час появи максимального ефекту так само залежить від дози: після більш високих доз він настає раніше. Нестохастичні ефекти проявляються при високому або аварійному опроміненні, причому поріг виникнення ефекту залежить і від того, який орган піддався опроміненню.

Таблиця 8. *Реакція організму на інтенсивне опромінення*

<b>Орган, тканина</b>	<b>Нестохастична ефект</b>	<b>Доза, Зв</b>
Все тіло	Променева реакція	0,5
Все тіло	Променева хвороба легкого ступеня	1,0-1,5
Все тіло	Променева хвороба середнього ступеня	2,0
Все тіло	Променева хвороба важкої і вкрай важкої форми	3,0-4,0
Все тіло	50% летальність протягом 60 днів	4,0-5,0
Шкіра	Перехідна еритема, тимчасова епіляція	3,0
Легені	Пневмонія	5,0
Легені	Смерть	10,0
Статеві залози	Короткочасна стерилізація	0,2-1,0
Рівень природного фону		0,0007-0,0045

Хронічне опромінення слабше діє на живий організм в порівнянні з одноразовим опроміненням у тій же дозі, що пов'язано з процесами відновлення радіаційних ушкоджень. Вважається, що 90% радіаційних ушкоджень відновлюється.

### **Стохастичні ефекти**

Стохастичними ефектами вважаються такі, для яких від дози залежить тільки ймовірність виникнення, а не їх тяжкість, і відсутній дозовий поріг.

Основними стохастичними ефектами є канцерогенні і генетичні. Оскільки ці ефекти мають

ймовірний характер і тривалий латентний (прихований) період, вимірюваний роками і десятками років після опромінення, вони важко виявляються.

До **канцерогенних ефектів** належать ураження крові, кровотворних органів, новоутворення та пухлини. **Генетичні ефекти** – вроджені фізичні і психічні потворності і ряд інших важких захворювань – виникають в результаті мутацій й інших порушень в статевих клітинних структурах, що визначають спадковість. Вихід обох ефектів мало залежить від потужності дози, а визначається сумарною накопиченою дозою, тобто він буде вище навіть у місцевостях із природним підвищеним радіаційним фоном.

Найбільш інтенсивно опромінюються органи, через які надійшли радіонукліди до організму (органи дихання і травлення), а також щитовидна залоза (ЩЗ) і печінка. Дози, поглинені в них, на 1-3 порядки вище, ніж в інших органах і тканинах. За здатністю концентрувати продукти ділення, що всмокталися, основні органи можна розташувати в наступний ряд: **ЩЗ > печінка > скелет > м'язи**.

Серед техногенних радіонуклідів на особливу увагу заслуговують **ізотопи йоду**. Вони мають високу хімічну активність, здатні інтенсивно включатися в біологічний круговорот і мігрувати за біологічним ланцюгом, одним із ланок яких може бути людина.

## Генетичні ефекти

Дані щодо генетичних наслідків опромінення дуже невизначені. Іонізуюче випромінювання може породжувати життєздатні клітини, які будуть передавати ту чи іншу зміну з покоління в покоління. Однак цей аналіз утруднений, так як приблизно 10% всіх новонароджених мають ті чи інші генетичні дефекти і важко виділити випадки, зумовлені дією радіації.

Експертні оцінки показують, що хронічне опромінення при дозі 1 Гр., отриманої протягом 30 років, призводить до появи близько 2000 випадків генетичних захворювань на кожен мільйон новонароджених серед дітей тих людей, хто піддавався опроміненню.

## ПРИРОДНІ МЕХАНІЗМИ ПРОТИРАДІАЦІЙНОГО ЗАХИСТУ

При променевому ураженні спостерігаються компенсаторно-приспосувальні реакції. Останні розвиваються на всіх рівнях організації організму.

На молекулярному рівні патологічні зміни компенсуються природними антиоксидантними системами. Це перехоплювачі вільних радикалів (наприклад, супероксиддисмутази), інактиватори перекисів (каталаза), донатори сульфгідрильних груп (глутатіон). У клітині функціонують ферменти репарації пошкодженої ДНК, інгібітори й інактиватори біологічно активних речовин (БАР). Здатність клітин до репарації пошкодження ДНК – один з основних факторів, що визначають стійкість організму до радіації.

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ РАДІОПРОТЕКЦІЇ

Радіопротекторами (від латинського *radius* - промінь і *protector* - захисник) називають речовини, введення яких попереджає або зменшує ступінь розвитку променевого ураження.

### Основні групи радіопротекторів:

- Сіровмісні (цистамін, меркаптопропіламін, глутатіон, цистеїн).
- Індолалкіламіни (триптамін, серотонін, мексамін).
- Нуклеїнові кислоти (ДНК, РНК, нуклеозиди, нуклеотиди).
- Азотомістки (амігдалин, малонітрил, ціаністий натрій).
- Амінофенони (пара-, орто-, метаамінофенон).
- Галлат (етилгаллат, пропілгаллат, галова кислота).
- Різної хімічної будови (спирти, колхіцин, резерпін, берберин, наркотики, інертні гази).
- Засоби, що підвищують природну резистентність організму (вітаміни, ферменти, гормони).

# ПАТОГЕННА ДІЯ НА ОРГАНІЗМ ТЕРМІЧНИХ ФАКТОРІВ

## Патогенна дія високої температури навколишнього середовища на організм

Підвищена  $T^\circ$  навколишнього середовища може надавати загальну і місцеву дію, внаслідок чого розвиваються такі патологічні процеси як перегрівання та опік.

### Перегрівання

**Перегрівання** – це патологічний стан, обумовлений накопиченням тепла в організмі внаслідок недостатності механізмів терморегуляції при значному підвищенні  $T^\circ$  зовнішнього середовища або посилення теплопродукції з різким обмеженням тепловіддачі при нормальній  $T^\circ$  повітря.

Тривала дія високої  $T^\circ$  навколишнього середовища на організм у цілому призводить до **загального перегрівання організму (теплого удару)**. У неадаптованих людей теплові удари можуть розвиватися при  $T^\circ$  повітря вище  $45-47^\circ\text{C}$  вже через 4-6 годин.

#### Причини перегрівання

Нормальна життєдіяльність можлива за умови збереження постійної температури тіла за рахунок рівноваги між теплоутворення і тепловіддачею.

При високій  $T^\circ$  повітря сталість температури тіла зберігається в основному за рахунок *функції шкіри*, через яку здійснюється тепловіддача шляхом: випромінювання, проведення тепла, випаровування поту.

Коли  $T^\circ$  навколишнього повітря дорівнює  $T^\circ$  тіла, тепловіддача здійснюється тільки за рахунок потовиділення. **Тому перегрівання найчастіше настає при:**

- 1) підвищеній вологості,
- 2) високій  $T^\circ$  повітря,
- 3) при роботі в щільному, погано вентильованому одязі і т.і.

#### Фактори, що сприяють перегріванню:

- ✓ велике фізичне навантаження,
- ✓ безвітря,
- ✓ недостатнє споживання води,
- ✓ переїдання, ожиріння,
- ✓ інфекції.

#### Патогенез перегрівання

1. З підвищенням  $T^\circ$  повітря зростають потовиділення і випаровування. При  $T^\circ$  вище  $35^\circ\text{C}$  людина втрачає за добу близько 5 л поту, що відповідає віддачі майже 3000 ккал тепла.
2. Перебування в середовищі з високою  $T^\circ$  веде до прискорення обмінних процесів в організмі, що при зниженні тепловіддачі сприяє прогресуючому розвитку загального перегрівання.
3. Накопичення в організмі при перегріванні надлишкового тепла веде до порушення всіх обмінних процесів (перш за все, порушуються білковий і водно-сольовий обміни).
4. Відбувається втрата організмом води, солей, настає денатурація білка.
5. При значному дефіциті води відбувається згущення крові, посилюється гіпоксія, погіршується кровообіг.
6. Найбільш чутлива до перегрівання ЦНС, тому в клінічній картині перегрівання переважають симптоми її ураження.
7. Морфологічні зміни при загальному перегріванні неспецифічні і зводяться до повнокров'я внутрішніх органів, не різко вираженого згущення крові, периваскулярних геморагій, явищ набряку легенів і ГМ.
8. Підвищення  $T^\circ$  тіла до  $42^\circ\text{C}$  і вище вважається критичним. Смерть настає від паралічу дихального центру.

Схема патогенезу перегрівання представлена на рис. 1.

### **Періоди в розвитку перегрівання:**

1. **Період компенсації.** З огляду на відносну недостатність віддачі тепла шкірою мобілізуються інші шляхи тепловіддачі:
  - ✓ розширення периферичних судин, прискорення кровотоку,
  - ✓ посилення потовиділення,
  - ✓ почастішання дихання (порушення дихального центру нагрітої кров'ю),
  - ✓ зниження теплопродукції.
2. **Період збудження,** коли  $T^{\circ}$  тіла починає підвищуватися. Характерне:
  - ✓ занепокоєння, прискорене і поверхнєве дихання,
  - ✓ прискорення пульсу (тахікардія 130-140 ударів за хвилину),
  - ✓ посилення обміну речовин (посилення виділення азоту з сечею – негативний азотистий баланс),
  - ✓ підвищення рефлекторної діяльності, судомні посмикування.
3. **Період пригнічення:**
  - ✓ порушення водно-електролітного обміну,
  - ✓ згущення крові і підвищення її в'язкості (сприяє розвитку серцевої недостатності),
  - ✓ зниження вегетативних функцій (дихання і АТ),
  - ✓ зникнення рефлексів, клонічні судоми,
  - ✓ коматозний стан.

Смерть настає від зупинки дихання на видиху і припинення діяльності серця в систолі.

## **Тепловий удар**

**Тепловий удар - патологічний стан, пов'язаний з максимальним накопиченням тепла в організмі.**

Особливість теплового удару полягає у швидкому досягненні небезпечних для життя значень  $T^{\circ}$  (ректальної) 42-43°C.

Тепловий удар – крайній варіант декомпенсації механізмів терморегуляції при теплових ураженнях внаслідок швидкого виснаження і зриву пристосувальних процесів, характерних для стадії компенсації при гіпертермії. Летальність при тепловому ударі досягає 30%.

### **Причини теплового удару**

- ✓ Дія теплового фактора високої інтенсивності.
- ✓ Низька ефективність механізмів адаптації організму до підвищеної  $T^{\circ}$  зовнішнього середовища.

### **Патогенез теплового удару**

1. Перегрівання організму після короточасної стадії компенсації швидко призводить до зриву механізмів терморегуляції та інтенсивному наростанні  $T^{\circ}$  тіла.
2. Розвивається гостра прогресуюча інтоксикація.
3. Наростає серцева недостатність.
4. Відбувається зупинка дихання.

**Інтоксикація організму при тепловому ударі** (як і на стадії декомпенсації гіпертермії) – істотна і закономірна ланка його патогенезу. Ступінь інтоксикації корелює з величиною наростання  $T^{\circ}$  тіла. Про важливу роль інтоксикації в патогенезі теплового удару свідчить факт відставленої в часі смерті потерпілих: більшість з них гинуть через кілька годин після припинення дії надмірного тепла, коли  $T^{\circ}$  тіла наближається до нормального діапазону.

**Основні токсини, що накопичуються при гіпертермії і тепловому ударі:**

- ✓ Аміак і його похідні (як результат підвищеного протеолізу, порушеною екскреторної функції нирок і протеосинтетичної функції печінки).
- ✓ Продукти порушеного ліпідного обміну (кетонові тіла (КТ), епоксиди, ліпопероксидази, гідроперекиси ліпідів, їх альдегіди та ін.).
- ✓ Токсичні молекули середньої маси (500-5000 Д): поліаміни, олігосахара, олігопептиди, глікопротеїни та ін.

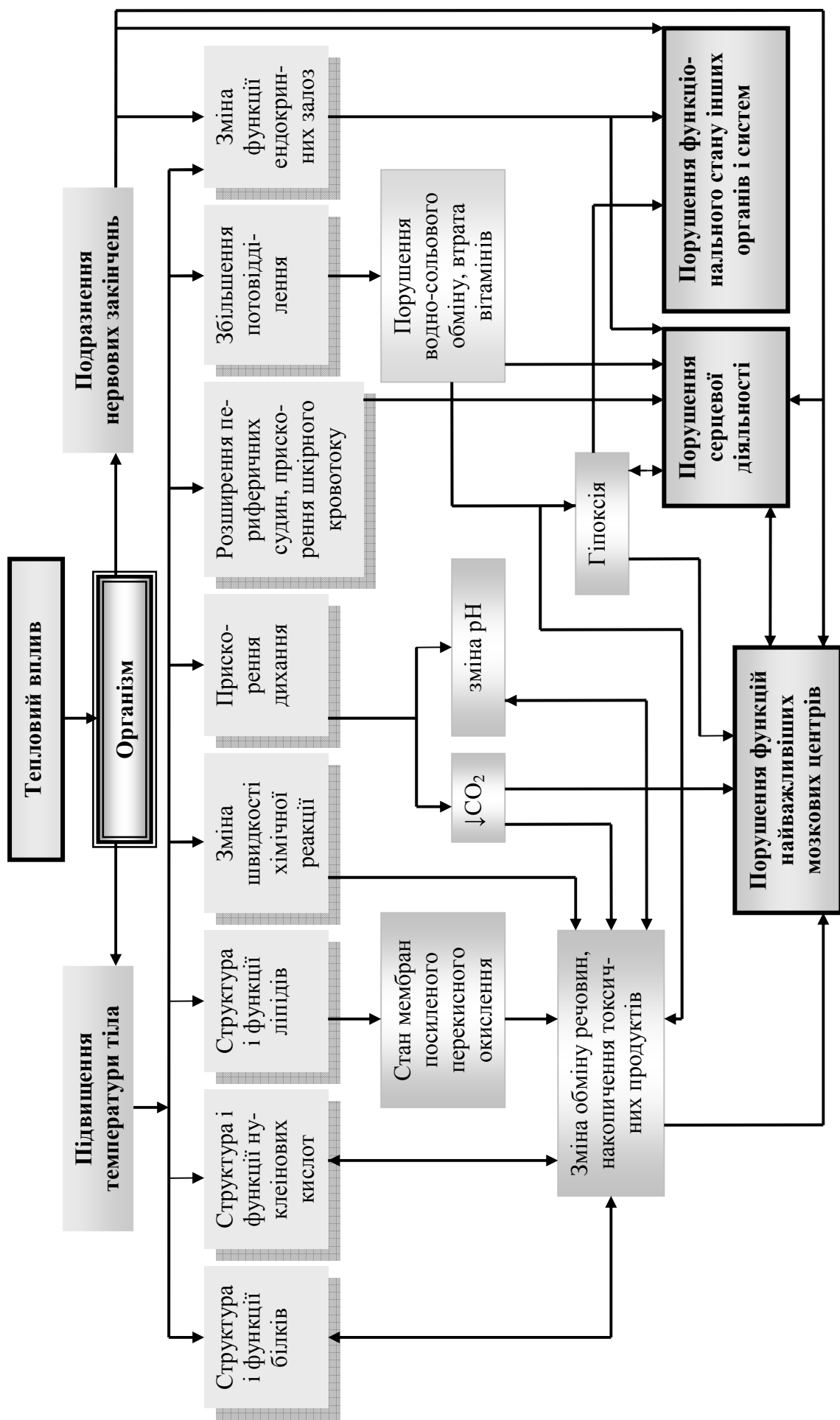


Рис. 1. Схема патогенезу перегрівання організму (по Н.Б. Козлову)

Інтоксикація організму при тепловому ударі супроводжується:

- гемолізом еритроцитів,
- підвищенням проникності стінок мікросудин,
- порушеннями гемостазу: збільшенням в'язкості крові, розвитком системної гіперкоагуляції, мікротромбозу, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ);
- розладом мікрогемоциркуляції.

**Гостра серцева недостатність при тепловому ударі** – закономірно виявляється у всіх пацієнтів із гіпертермією і тепловим ударом і є патогенетичним фактором.

Серцева недостатність при тепловому ударі є результатом:

- ✓ гострих дистрофічних змін у міокарді,
- ✓ порушення актоміозинової взаємодії,
- ✓ недостатності енергетичного забезпечення кардіоміоцитів,
- ✓ пошкодження мембран і ферментів клітин міокарда,
- ✓ дисбалансу іонів і води в кардіоміоцитах.

При розвитку серцевої недостатності у постраждалих спостерігається:

- зниження АТ, перфузійного тиску і швидкості кровотоку,
- зростання венозного тиску,
- порушення органо-тканинної і мікрогемоциркуляції,
- розвиток ниркової недостатності,
- формування циркуляторної гіпоксії,
- ацидоз.

**Зупинка дихання.** Припинення діяльності дихального центру і загибель потерпілого при тепловому ударі є результатом:

- наростаючого енергодефіциту в тканини ГМ,
- набряку та крововиливу в мозок.

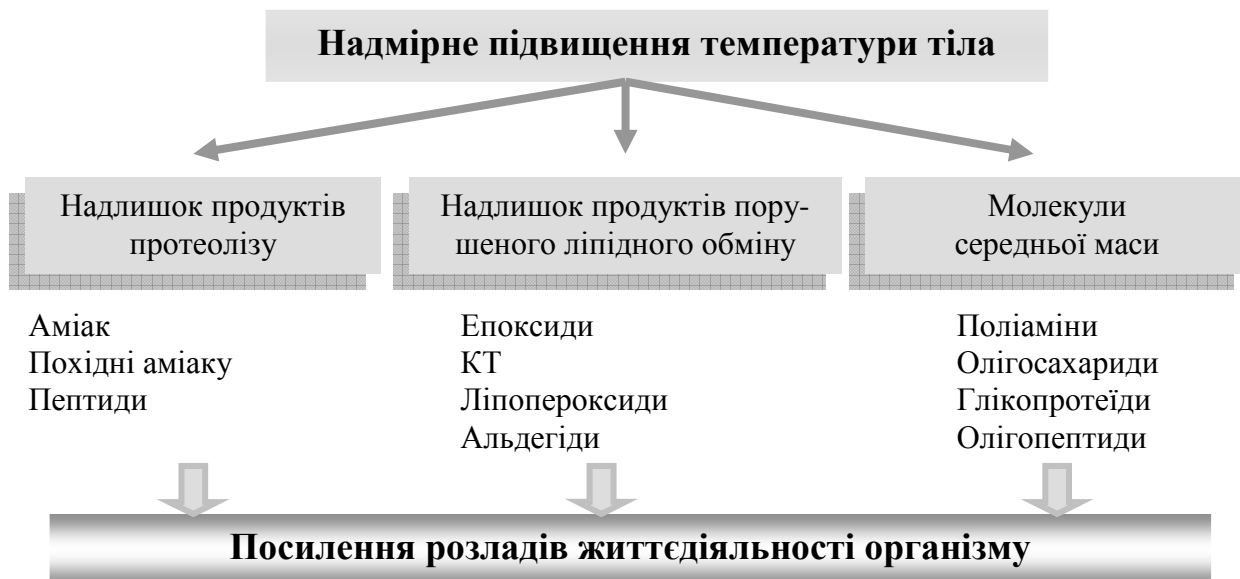


Рис. 2. Патогенез інтоксикації

## Сонячний удар

**Сонячний удар** - стан, що виникає через сильний перегрів голови прямими сонячними променями.

Найбільшу патогенну дію, поряд з іншими, надає інфрачервона частина сонячної радіації, тобто радіаційне тепло. Останнє, на відміну від конвекційного і кондукційного тепла, одночасно



прогріває і поверхневі, і глибокі тканини організму. Крім того, інфрачервона радіація, діючи на весь організм, інтенсивно прогріває і тканину ГМ, в якому розташовуються нейрони центру терморегуляції. У зв'язку з цим сонячний удар розвивається швидко змінюється і загрожує смертельним результатом.

### **Патогенез сонячного удару**

Патогенез сонячного удару – комбінація механізмів гіпертермії і власне сонячного удару. Провідними є різні ураження ЦНС (рис. 3).

#### **Наростаюча артеріальна гіперемія ГМ. Причини:**

- ✓ Підвищення  $T^{\circ}$  мозку під впливом інфрачервоного випромінювання сонячного світла.
- ✓ БАР, що утворюються безпосередньо в тканини мозку: кініні, аденозин, ацетилхолін та ін.

Тривала дія тепла і різних вазодилаторів знижує нейро- і міогенний тонус стінок артерій із розвитком **патологічної (!)** форми артеріальної гіперемії за нейроміопаралітичним механізмом. Артеріальна гіперемія веде до збільшення кровонаповнення тканини. Для мозку, що знаходиться в замкнутому просторі кісткового черепа, це означає його здавлення.

**Збільшення (в умовах артеріальної гіперемії) лімфоутворення** і наповнення лімфатичних судин надлишком лімфи, веде до наростання здавлення речовини ГМ.

**Прогресуюча венозна гіперемія мозку.** Її причиною є здавлення мозку, в тому числі венозних судин і синусів, що знаходяться в ньому. Венозна гіперемія призводить до розвитку гіпоксії мозку, набряку мозку і дрібновогнищевому крововиливу у мозок. У результаті з'являється вогнищева симптоматика у вигляді різних нейрогенних порушень чутливості, руху і вегетативних функцій.

**Наростаючі порушення метаболізму,** енергетичного забезпечення і пластичних процесів у нейронах мозку. Це потенціює декомпенсацію механізмів терморегуляції, розлади функцій серцево-судинної системи, дихання, залоз внутрішньої секреції, крові, інших систем і органів. При важких змінах у мозку постраждалий непритомніє, розвивається кома.

З огляду на інтенсивне наростання гіпертермії і порушень життєдіяльності організму, сонячний удар чреватий високою ймовірністю смерті (у зв'язку з порушенням функцій серцево-судинної і дихальної системи), а також розвитком паралічів, розладів чутливості і трофіки.

## **Термічний опік**

**Термічний опік** - ушкодження тканин при збільшенні їх температури до 45-50°C і вище внаслідок дії гарячих рідин, пара, полум'я, розігрітих твердих тіл.

### **Класифікація опіків**

За глибиною ураження опіки поділяють на поверхневі і глибокі (рис. 4):

#### **Поверхневі опіки:**

- ✓ I ступінь – стійка гіперемія та інфільтрація шкіри;
- ✓ II ступінь – відшаровування епідермісу та утворення пухирів;
- ✓ III А ступінь – частковий некроз шкіри зі збереженням глибоких шарів дерми.

#### **Глибокі опіки:**

- ✓ III Б ступінь – загибель всіх структур шкіри (епідермісу та дерми);
- ✓ IV ступінь – омертвіння шкіри і глибоких шарів тканин.

### **Патогенез термічних опіків**

Глибина пошкодження при опіках залежить від характеру термічного агента, його температури, тривалості дії і ступеня гіпертермії глибоких шарів шкіри і підлеглих тканин.

#### **Провідні патофізіологічні факторами при термічних ураженнях:**

- сильніша больова імпульсація з осередку ураження;
- потужна симпатoadреналова реакція, що супроводжується спазмом капілярів у системі мікроциркуляції;
- гіповолемія і вторинна еритремія у результаті шокової реакції і посиленої втрати рідини через пошкоджену шкіру.

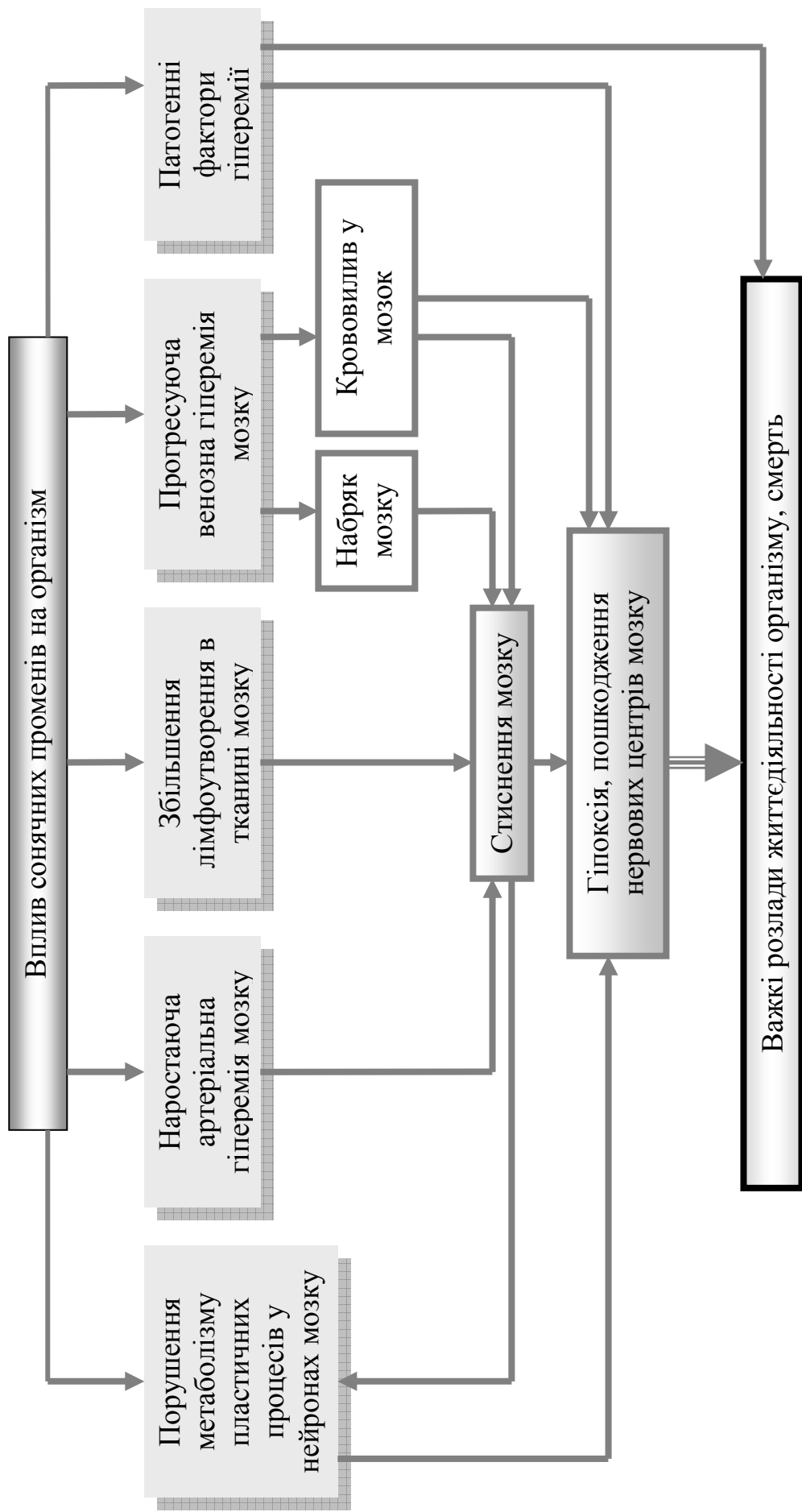


Рис. 3. Основні патогенетичні фактори сонячного удару

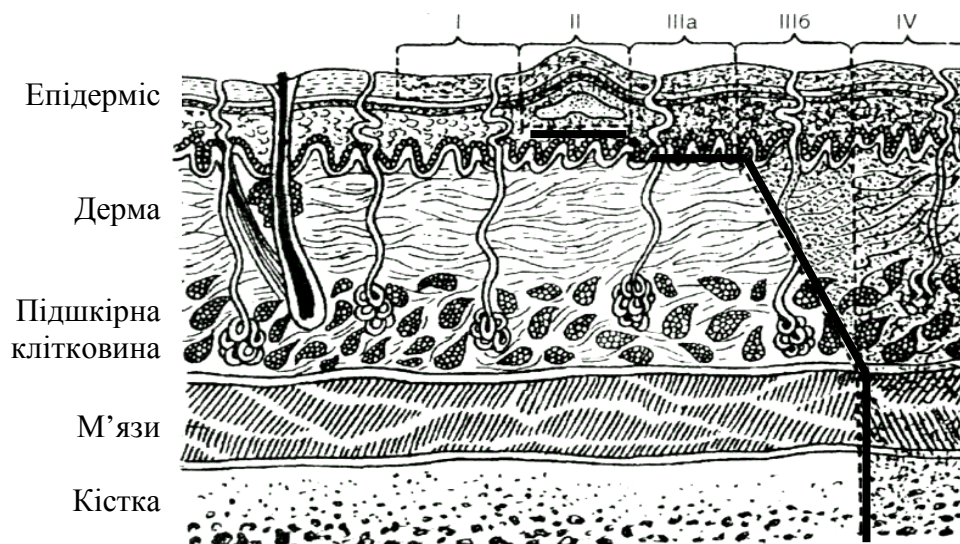


Рис. 4. Класифікація опіків за глибиною ураження (римські цифри – ступінь опіку)

### Прояви (клінічні ознаки) опіків

Глибина ураження при опіку визначається на підставі наступних клінічних ознак:

**I ступінь** - пошкодження верхнього шару ороговілого епідермісу. Проявляється гіперемією шкіри, невеликим набряком (пастозністю) і помірним болем. В основі цих явищ лежить стійка артеріальна гіперемія і запальна ексудація. **Іноді** (відразу або через деякий час після травми) можуть утворюватися бульбашки (невеликі, ненапружені та незруйновані, наповнені рідким вмістом світло-жовтого кольору). Через 2-4 дня (при наявності бульбашок через 5-12 днів) все явища проходять самостійно, настає спонтанне одужання. Загибла частина епідермісу злущується. Слідів не залишається.

**II ступінь** - ушкодження епідермісу до паросткового шару. Виражена болючість, гіперемія і набряк шкіри з відшаруванням епідермісу; при цьому утворюються невеликі бульбашки, наповнені серозним вмістом світло-жовтого (бурштинового) кольору або злегка опалесцюючим. Дно опікового міхура являє собою рожеву, вологу, блискучу тканину. Опіки II ступеня гояться самостійно шляхом природної регенерації шкіри зі збереженням росткового шару, з утворенням повноцінного шкірного покриву за 1-2 тижні.

**III А ступінь** - часткове пошкодження дерми. Дном рани служить неушкоджена частина дерми з її епітеліальними елементами (потовими, сальними залозами, їх протоками, фолікулами коренів волосся). Загиблий епідерміс при невеликому зусиллі відшаровується, що може служити діагностичним тестом. Можуть бути бульбашки, але вони великого розміру (до десятків і сотень мілілітрів рідини в одному міхурі), напружені, що нависають, нерідко мають зливний характер. Больова чутливість різко знижена або відсутня. Капілярний пульс на дні рани дуже млявий або відсутній. Надалі, протягом 3-5 днів, на ранах формується тонкий некротичний струп. При сухому некрозі він нагадує пергаментний папір, при вологому – сіру вологу фібринну плівку. Загоєння ран відбувається самостійно зі збережених епітеліальних елементів придатків шкіри шляхом острівкової епітелізації протягом 3-6 тижнів.

**III Б ступінь** – тотальна загибель шкіри до підшкірно-жирової клітковини. Пузир зазвичай з геморагічним вмістом. Якщо він зруйнований, дно опікової рани сухе, тьмяне, з блідими окремими плямами або повністю білувате. Больова чутливість різко знижена або зовсім відсутня. Струп темніший, жовтий, сірий або всіх відтінків коричневого кольору.

**IV ступінь** – загибель шкіри і підлеглих тканин. Характерний коричневий або чорний, різної товщини опіковий струп, крізь який може проглядатися тромбована поверхнева венозна сітка. Сюди також відносять ураження, при яких гине не тільки шкіра, але і тканини, аж до їх обвуглювання.

**Діагностика глибини ураження** представляє певні труднощі, особливо в перші хвилини і години після опіку, коли спостерігається зовнішня схожість різних ступенів опіку, особливо III

А-Ш Б ступеня. Найбільш точно діагностувати глибину ушкодження зазвичай вдається до 3-5 дня, а іноді тільки до 7-14 дня.



Рис. 5. Опік I ступеня



Рис. 6. Опік II ступеня



Рис. 7. Опік IV ступеня

### **Визначення площі опікової поверхні**

Правильне визначення площі ураження є важливою умовою для побудови схеми адекватного лікування. Площа опіків обчислюють різними методами – від зовсім простого виміру долонею до застосування складних таблиць і формул.

У дорослих використовують «правило дев'яток» і «правило долоні».

#### **1. Відповідно до «правилом дев'яток»**

- ❖ площа голови і шиї дорівнює 9% поверхні тіла,
- ❖ верхні кінцівки по 9% поверхні тіла,
- ❖ нижні кінцівки - 18% поверхні тіла,
- ❖ тулуб спереду - 18% поверхні тіла,
- ❖ тулуб ззаду - 18% поверхні тіла,
- ❖ промежина і її органи - 1% поверхні тіла.

#### **2. «Правило долоні»**

Площа поверхні долоні кисті становить приблизно 1-1,2% поверхні тіла; на цьому засновано визначення площі ран.

При великих термічних опіках розвивається клінічно виражена загальна реакція організму, яка починається з перших годин після отримання травми і продовжується не тільки весь період існування ран, але і деякий час після повного відновлення шкірного покриву. Вона називається **опіковою хворобою**.

## **Опікова хвороба**

Поняття «опікова хвороба» охоплює широкий комплекс змін і розладів у діяльності організму в цілому, і ніяка інша хвороба або травма (в тому числі і тривале розчавлювання тканин) не викликає таких **генералізованих структурних і функціональних ушкоджень**.

У перебігу опікової хвороби виділяють чотири періоди:

- I - опіковий шок,
- II - гостра опікова токсемія,
- III- септикотоксемія (опікова інфекція),
- IV - реконвалесценція (одужання).

Чим більша площа і глибина ураження, тим важче протікає опікова хвороба, створюючи загрозу життю потерпілого. **Обтяжують** перебіг опікової хвороби наявність у постраждалих супутніх уражень (отруєння окисом вуглецю, продуктами горіння, інгаляційна травма), комбінована травма, а також важкий преморбідний фон.

### **I. Опіковий шок**

Опіковий шок являє собою патологічний процес, який розвивається при великих термічних ушкодженнях шкіри і глибоких тканин. Триває (в залежності від площі і глибини ураження, а також своєчасності та адекватності лікування) до 72 годин і більше, проявляється розладами мікро-

циркуляції, гемодинаміки, водно-електролітної рівноваги, функції нирок, ШКТ і порушеннями психоемоційної сфери.

Тривалість шоку (від декількох годин до декількох діб) визначається площею ураження. Будь-яка опікова рана є первинно мікробно забрудненою, однак у період опікового шоку вплив інфекції ще не виражений.

#### **Провідні патофізіологічні зміни при опіковому шоку:**

- ✓ Спазм периферичних судин, а потім їх розширення.
- ✓ Уповільнення кровотоку, стаз, порушення згортання, мікротромбози.
- ✓ Порушення метаболічних процесів, гіпоксія, ацидоз.
- ✓ Порушення проникності судинних і клітинних мембран.
- ✓ Вихід плазми в інтерстиціальний простір (при опіках більше 30% поверхні тіла до 4 мл/кг/год).
- ✓ Набряки з посилюванням метаболічних порушень через збільшення відстані між судинною стінкою та життєздатними клітинами.
- ✓ Втрати натрію (0,5-0,6 мекв × кг ×% опіку).
- ✓ Гіповолемія (через 6-8 годин).
- ✓ Зниження скоротливої здатності міокарда.
- ✓ Спазм легеневих артерій через викид КА і порушення проникності судин з виходом води в паренхіму легень (наслідок – зниження парціального тиску кисню крові).
- ✓ Під дією гістаміну, серотоніну, тромбоксану А<sub>2</sub> настає підвищення резистентності дихальних шляхів і збільшення «мертвого простору» в дихальних шляхах, що веде до поглиблення гіпоксії та гіпоксемії.
- ✓ Порушення кровообігу в нирках (олігурія, анурія), в печінці (ранній гострий гепатит) і ШКТ (ерозивно-виразкові ураження).
- ✓ Метаболічні зміни:
  - зниження доставки O<sub>2</sub> і поживних речовин тканинам,
  - гіперглікемія внаслідок перетворення глікогену в печінці в глюкозу і пригнічення інсуліну (активація вироблення кортикостероїдів),
  - включення анаеробного механізму метаболізму внаслідок зниженою доставки O<sub>2</sub> тканинам і зростаючій потребі в ньому, в результаті чого з'являється велика кількість кислих продуктів і посилюється ацидоз.

Гіповолемія, що розвивається, стає причиною *гемодинамічних розладів*:

- ✓ падіння серцевого викиду,
- ✓ підвищення загального периферичного опору судин,
- ✓ зниження центрального венозного тиску, зниження тиску в легеневій артерії, зниження загального системного АТ.

Зазначене обумовлює подальше зменшення регіонарного кровотоку в нирках, печінці, підшлунковій залозі, а також порушення периферичного кровообігу.

Наростають гемоконцентрація, порушення коагуляції (гіперкоагуляція) і реології крові (погіршення деформованості еритроцитів, підвищення в'язкості), що призводить до подальших мікроциркуляторних змін тканин, які проявляються:

- вторинним некрозом у зоні термічного впливу,
- появою гострих ерозій і виразок у ШКТ,
- ранніми пневмоніями,
- розвитком печінково-нирковою, серцево-легеневої недостатності та інш. ускладненнями.

#### **Основні клінічні прояви опікового шоку**

Основними клінічними проявами патофізіологічних розладів при опіковому шоці є:

- ✓ Психомоторне збудження.
- ✓ Гемодинамічні порушення (почастішання пульсу, падіння АТ).
- ✓ Низька T° тіла.

- ✓ Олігурія, анурія, гематурія.
- ✓ Задишка.
- ✓ Спрага, нудота, блювота, здуття живота, шлунково-кишкова кровотеча.
- ✓ Збільшення гемоглобіну, гематокриту й еритроцитів, гемоліз еритроцитів.
- ✓ Зниження об'єму циркулюючої крові (ОЦК).
- ✓ Зниження парціального тиску  $O_2$  крові ( $P_aO_2$ ).
- ✓ Ацидоз, гіпонатріємія і гіперкаліємія.
- ✓ Підвищення згортання і в'язкості крові.
- ✓ Гіпопротеїнемія і диспротеїнемія.
- ✓ Гіперазотемія.

На відміну від інших видів шоку АТ (найбільш часто і легко визначається *показник центральної гемодинаміки*) змінюється тільки при важкому і вкрай важкому ступені опікового шоку. Ця особливість пояснюється вираженою гемоконцентрацією, підвищеною в'язкістю крові, спазмом периферичних судин, централізацією кровообігу.

Відповідно до прийнятої нині класифікації опіковий шок підрозділяється на 3 ступеня тяжкості, яким відповідає різна вираженість ознак, характерних для нього.

### **II. Гостра опікова токсемія**

Є другим періодом захворювання. Він починається з 2-3 доби, триває 7-8 днів і характеризується переважанням явищ вираженої інтоксикації.

Опікова токсемія – результат аутоінтоксикації продуктами розпаду тканин, яка утворюється в місці опіку (ферментативний розпад денатурованого білка, БАР, поліпептиди). Підвищення проникності судин призводить до посиленої ексудації, зменшення ОЦК, її згущення, збільшення кількості еритроцитів (іноді на 30-40%), уповільнення току крові і тканинної гіпоксії. З клітин іони калію переходять у плазму крові, а іони натрію – у клітини (клітинна гіпергідратація). Гіперкаліємія призводить до порушення скоротливої здатності міокарда.

### **III. Період септикотоксемії (опікової інфекції)**

Період септикотоксемії умовно починається з 10-ї доби і характеризується переважанням інфекційного фактора в перебігу захворювання. При негативній динаміці процесу можливий розвиток опікової кахексії, що приводить в подальшому до загибелі хворого.

Опікова інфекція (септикотоксемія) пов'язана з порушенням бар'єрної функції шкіри, системи макрофагів, підвищенням проникності СО ШКТ.

### **IV. Період реконвалесценції**

Характеризується поступовою нормалізацією функцій і систем організму. Він настає після загоєння опікових ран, або після оперативного їх закриття.

## **ПАТОГЕННА ДІЯ НИЗЬКОЇ ТЕМПЕРАТУРИ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА НА ОРГАНІЗМ**

В результаті дії низької  $T^\circ$  в організмі людини виникає ряд місцевих і загальних реакцій, які можуть викликати застуду, зниження  $T^\circ$  тіла (гіпотермію), місцеві зміни в тканинах (відмороження) і переохолодження (зниженні  $T^\circ$  тіла, несумісне з життям). Ректальна температура  $25^\circ C$  є крайньою між життям і смертю.

### **Загальна класифікація ураження низькими температурами**

*Гостре ураження холодом:*

- Замерзання (ураження внутрішніх органів і систем організму).
- Відмороження (розвиток місцевих некрозів із великими вторинними змінами).

*Хронічне ураження холодом:*

- Холодовий нейроваскуліт.
- Озноб.

## Гіпотермія (охладження)

**Гіпотермія** - патологічний стан, обумовлений падінням внутрішньої  $T^{\circ}$  організму до рівня  $<35^{\circ}\text{C}$  внаслідок дії на організм низької  $T^{\circ}$  зовнішнього середовища і/або значного зниження теплопродукції в ньому.

### Причини гіпотермії:

1. Низька  $T^{\circ}$  зовнішнього середовища (води, повітря та ін.) – найбільш часта причина.
2. Посилена віддача тепла при збереженні нормального (середнього) рівня теплопродукції.
3. Зниження теплопродукції при нормальній тепловіддачі.
4. Посилена віддача тепла в поєднанні з низькою інтенсивністю теплопродукції.

Ендогенні фактори, що призводять до розвитку гіпотермії, представлені в табл. 2.

Важливо, що розвиток гіпотермії можливий не тільки при негативній (нижче  $0^{\circ}\text{C}$ ), але і при позитивній зовнішній  $T^{\circ}$ . Показано, що зниження  $T^{\circ}$  тіла (в прямій кишці) до  $25^{\circ}\text{C}$  вже небезпечно для життя, до  $20^{\circ}\text{C}$ , як правило, є незворотнім, до  $17-18^{\circ}\text{C}$  – зазвичай смертельне.

Таблиця 2. *Ендогенні фактори, що призводять до розвитку гіпотермії:*

Загальні	Дитячий і літній вік. Недостатнє харчування. Фізичне виснаження.
Використання препаратів	Алкоголь. Седативні засоби. Меперидин. $\alpha$ -Адреноблокатори (клонідин, празозин та ін.). Нейролептики. Препарати вальпроєвої кислоти.
Ендокринна система	ЦД. Гіпоглікемія. Гіпотиреоз. Адреналова недостатність.
Серцево-судинна система	Патологія периферичних судин. Паління.
Нервова система	Периферична нейропатія. Пошкодження спинного мозку. Вегетативна нейропатія. Патологія гіпоталамуса.
Травми	Забиття голови і спинного мозку. Переломи з поганою іммобілізацією.
Інфекція	Гостра інфекційна патологія. Загострення хронічних процесів. Септичні стани.

Показова статистика смертності від охолодження. Гіпотермія і смерть людини при охолодженні спостерігається при  $T^{\circ}$  повітря від  $+10^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$  приблизно в 18% випадків; від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $-4^{\circ}\text{C}$  - в 31%; від  $-5^{\circ}\text{C}$  до  $-12^{\circ}\text{C}$  - в 30%; від  $-13^{\circ}\text{C}$  до  $-25^{\circ}\text{C}$  - в 17%; від  $-26^{\circ}\text{C}$  до  $-43^{\circ}\text{C}$  - в 4%. Видно, що максимальний показник смертності при переохолодженні знаходиться в інтервалі  $T^{\circ}$  повітря від  $+10^{\circ}\text{C}$  до  $-12^{\circ}\text{C}$ . Отже, людина в умовах існування на Землі, постійно знаходиться в потенційній небезпеці охолодження.

### Екзогенні фактори, що призводять до розвитку гіпотермії:

- Низька  $T^{\circ}$  навколишнього повітря.
- Підвищена вологість.
- Висока теплоємність навколишнього середовища (наприклад, при зануренні в холодну воду).
- Низький  $P_{\text{aO}_2}$  в навколишньому повітрі (наприклад, в умовах високогір'я). У цих умовах споживання  $\text{O}_2$  і здатність виробляти високу  $T^{\circ}$  в процесі фізичної активності, буде знижено, збільшуючи ймовірність розвитку гіпотермії.

### Патогенез гіпотермії

Розвиток гіпотермії – процес стадійний. В основі її формування лежить більш-менш тривале перенапруження і в підсумку зрив механізмів терморегуляції організму. У зв'язку з цим при гіпотермії розрізняють дві стадії її розвитку: 1) компенсації (адаптації) і 2) декомпенсації (дезаптації). Деякі автори виділяють фінальну стадію гіпотермії – замерзання.

#### Стадія компенсації гіпотермії

Характеризується активацією екстрених адаптивних реакцій, спрямованих на зменшення тепловіддачі і збільшення теплопродукції.

1. Активация екстрених адаптивних реакцій.

*Механізм розвитку стадії компенсації гіпотермії включає:*

- ✓ Зміна поведінки індивіда має на меті його відхід з умов, в яких діє низька  $T^{\circ}$  навколишнього середовища (відхід з холодного приміщення, використання теплого одягу, обігріву).
- ✓ Зниження ефективності тепловіддачі досягається завдяки зменшенню і припиненню потовиділення, звуження артеріальних судин шкіри і м'язів, у зв'язку з чим в них значно зменшується кровообіг.
- ✓ Активацію теплопродукції за рахунок збільшення кровотоку у внутрішніх органах і підвищення м'язового скорочувального термогенезу.
- ✓ Включення стресорної реакції (збуджений стан потерпілого, підвищення електричної активності центрів терморегуляції, збільшення секреції ліберинів у нейронах гіпоталамуса, в аденоцитах гіпофіза – АКТГ і ТТГ, в мозковій речовині надниркових залоз – КА, а в їх корі – кортикостероїдів, у щитовидній залозі – тиреоїдних гормонів).

Завдяки комплексу зазначених змін  $T^{\circ}$  тіла хоча і знижується, але ще не виходить за рамки нижньої межі норми. **Температурний гомеостаз організму зберігається.**

2. Зазначені вище зміни *суттєво модифікують функцію органів* і фізіологічних систем організму: розвивається тахікардія, зростають АТ і серцевий викид, збільшується частота дихання, наростає кількість еритроцитів у крові.
3. Ці та деякі інші зміни створюють умови для *активації метаболічних реакцій*, про що свідчить зниження вмісту глікогену в печінці і м'язах, збільшення глюкози і вільних жирних кислот в крові, зростання споживання тканинами  $O_2$ . Інтенсифікація метаболічних процесів поєднується з *підвищеним виділенням енергії у вигляді тепла і перешкоджає охолодженню організму*.
4. Якщо причинний фактор продовжує діяти, то компенсаторні реакції можуть стати *недостатніми*. При цьому *знижується  $T^{\circ}$*  не тільки покривних тканин організму, але і його внутрішніх органів, в тому числі й мозку. Останнє веде до *розладів центральних механізмів терморегуляції, дискоординації і неефективності процесів теплопродукції* – розвивається їх **декомпенсація**.

### **Стадія декомпенсації гіпотермії**

Стадія декомпенсації (дезадаптації) процесів терморегуляції є результатом *зриву центральних механізмів регуляції теплового обміну*.  $T^{\circ}$  тіла падає нижче нормального рівня (в прямій кишці вона знижується до  $35^{\circ}C$  і нижче) і продовжує знижуватися далі. Температурний гомеостаз організму порушується – організм стає пойкилотермним.

**Причина розвитку стадії декомпенсації:** наростаюче пригнічення діяльності кіркових і підкіркових структур ГМ, включаючи центри терморегуляції. Останнє обумовлює неефективність реакцій теплопродукції і триваючу втрату тепла організмом.

### **Патогенез стадії декомпенсації гіпотермії:**

- ✓ Порушення механізмів нейроендокринної регуляції обміну речовин і функціонування тканин, органів і їх систем.
  - ✓ Дезорганізація функцій тканин і органів.
  - ✓ Пригнічення метаболічних процесів у тканинах.
- Ступінь розладів функцій і обміну речовин прямо залежить від ступеня і тривалості зниження  $T^{\circ}$  тіла.

### **Прояви стадії декомпенсації гіпотермії:**

1. *Розлади кровообігу*
  - Зменшення серцевого викиду як за рахунок зменшення сили скорочення, так і за рахунок ЧСС – до 40 за хвилину.
  - Зниження АТ.
2. *Наростання в'язкості крові.*
3. *Порушення мікроциркуляції (аж до розвитку стазу):*
  - уповільнення кровотоку в судинах мікроциркуляторного русла,



- збільшення потоку крові по артеріоловеноулярним шунтам,
  - значне зниження кровонаповнення капілярів.
4. *Підвищення проникності стінок мікросудин для неорганічних і органічних сполук.* Це є результатом:
- порушення кровообігу у тканинах,
  - утворення і вивільнення в них БАР,
  - розвитку гіпоксії й ацидозу.
- Збільшення проникності стінок судин призводить до втрати з крові білка. Рідина виходить із судинного русла у тканини.
5. *Розвиток набряку.* У зв'язку з цим ще більше підвищується в'язкість крові, що посилює розлади мікроциркуляції і сприяє розвитку сладжу, тромбів.
6. *Локальні осередки ішемії в тканинах і органах* (наслідок зазначених вище змін).
7. *Дискоординація і декомпенсація функцій і метаболізму у тканинах і органах*
- брадикардія, що змінюються епізодами тахікардії,
  - аритмії серця,
  - артеріальна гіпотензія,
  - зниження серцевого викиду,
  - зменшення частоти до 8-10 за хвилину і глибини дихальних рухів,
  - припинення холодового м'язового тремтіння,
  - зниження напруги  $O_2$  у тканинах,
  - падіння споживання  $O_2$  у клітинах,
  - зменшення в печінці і м'язах вмісту глікогену.
8. *Змішана гіпоксія:*
- циркуляторна (в результаті зниження серцевого викиду, порушення току крові у судинах мікроциркуляторного русла),
  - дихальна (в зв'язку зі зниженням обсягу легеневої вентиляції),
  - гемічна (в результаті згущення крові, адгезії, агрегації і лізису еритроцитів, порушення дисоціації  $HbO_2$  у тканинах),
  - тканинна (внаслідок холодового пригнічення активності і пошкодження ферментів тканинного дихання).
9. *Наростаючі ацидоз, дисбаланс іонів у клітинах і в міжклітинній рідині.*
10. *Пригнічення метаболізму, зниження споживання тканинами кисню, порушення енергетичного забезпечення клітин.*
11. *Формування порочних кіл, що потенціюють розвиток гіпотермії і розладів життєдіяльності організму.*
- Метаболічне порочне коло. Зниження  $T^\circ$  тканин в поєднанні з гіпоксією гальмує протікання метаболічних реакцій. Відомо, що зменшення  $T^\circ$  тіла на  $10^\circ C$  знижує швидкість біохімічних реакцій в 2-3 рази. Пригнічення інтенсивності метаболізму супроводжується зменшенням виділення вільної енергії у вигляді тепла. В результаті  $T^\circ$  тіла ще більше знижується, що додатково пригнічує інтенсивність метаболізму.
  - Судинне порочне коло. Наростаюче зниження  $T^\circ$  тіла при охолодженні супроводжується розширенням артеріальних судин (за нейроміопаралітичним механізмом) шкіри, СО, підшкірної клітковини. Цей феномен спостерігається при  $T^\circ$  тіла, що дорівнює  $33-30^\circ C$ . Розширення судин шкіри і приплив до них теплої крові від органів і тканин прискорюють процес втрати організмом тепла. У результаті  $T^\circ$  тіла ще більше знижується, ще в більшій мірі розширюються судини, втрачається тепло.
  - Нервово-м'язове порочне коло. Прогресуюча гіпотермія обумовлює зниження збудливості нервових центрів, у тому числі контролюючих тонус і скорочення м'язів. Внаслідок чого вимикається такий потужний механізм теплопродукції як м'язовий скоротливий термогенез. В результаті  $T^\circ$  тіла інтенсивно знижується, що ще більш пригнічує нервово-м'язову збудливість, міогенний термогенез.

У патогенез гіпотермії можуть включатися й інші порочні круги, що потенціюють її розвиток.

12. Поглиблення гіпотермії викликає гальмування функцій спочатку коркових, а в подальшому і підкіркових нервових центрів. У зв'язку з цим у пацієнтів розвиваються гіподинамія, апатія і сонливість, які можуть завершитися комою. У зв'язку з цим нерідко в якості окремого етапу гіпотермії виділяють стадії гіпотермічного «сну», або коми.

13. При наростанні дії охолоджуючого чинника настає замерзання і смерть організму.

При виході організму з гіпотермічного стану в подальшому у постраждалих нерідко розвиваються запальні процеси – пневмонія, плеврит, ГРЗ, цистит та ін. Нерідко виявляються ознаки трофічних розладів, психозів, невротичних станів, психастенії.

**Безпосередні причини смерті при глибокій гіпотермії:** припинення серцевої діяльності, зупинка дихання. Як перше, так і друге в більшій мірі є результатом холодової депресії судинного і дихального бульбарних центрів. Причина припинення скоротливої функції серця – розвиток *фібриляції* (частіше) або його *асистоля* (рідше).

При переважному охолодженні області *хребта* (в умовах тривалого перебування в холодній воді або на льоду) смерті нерідко передують колапс. Його розвиток є результатом холодового пригнічення спінальних судинних центрів.

Загибель організму при гіпотермії настає, як правило, при зниженні ректальної  $T^{\circ}$  нижче  $25-20^{\circ}\text{C}$ . У загиблих в умовах гіпотермії виявляють ознаки венозного повнокров'я судин внутрішніх органів, головного і спинного мозку; дрібно- і великовогнищового крововиливу в них; набряк легенів; виснаження запасів глікогену в печінці, скелетних м'язах, міокарді.

Залежно від часу настання смерті людини при дії холоду виділяють *три види охолодження*, що викликає гіпотермію:

- ❖ **Гостре**, при якому людина гине протягом перших 60 хв. (при перебуванні у воді при  $T^{\circ}$  від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $+10^{\circ}\text{C}$  або під дією вологого холодного вітру).
- ❖ **Підгостре**, при якому смерть настає до закінчення четвертої години перебування в умовах холодного вологого повітря і вітру.
- ❖ **Повільне**, коли смерть настає після четвертої години впливу холодного повітря (вітру) навіть при наявності одягу або захисту тіла від вітру.

### **Класифікація гіпотермії:**

1. Легкий ступінь – базальна температура  $33-35^{\circ}\text{C}$ .
2. Помірний ступінь – базальна температура  $28-32^{\circ}\text{C}$ .
3. Важкий ступінь – базальна температура  $<28^{\circ}\text{C}$ .

Зміни функціонування систем організму на різних стадіях гіпотермії представлені в таблиці 3.

**Штучне зниження  $T^{\circ}$  тіла (гібернація)**, що досягається під наркозом за допомогою фізичних впливів, застосовується в медицині (кардіо- та нейрохірургія) з метою зниження потреби організму в  $\text{O}_2$  і попередження тимчасової ішемії мозку.

## **Відмороження**

**Відмороження (лат. - congelatio)** - пошкодження тканин організму під впливом холоду.

Нерідко відмороження супроводжується загальним переохолодженням організму і особливо часто зачіпає такі частини тіла, як: вушні раковини, ніс, недостатньо захищені кінцівки, насамперед пальці рук і ніг. Відмороження відрізняється від «холодних опіків», тим що виникають в результаті прямого контакту з вкрай холодними речовинами, такими як сухий лід або рідкий азот. Найчастіше відмороження виникають в холодний зимовий час при  $T^{\circ}$  навколишнього середовища нижче  $(-20 - (-)10^{\circ}\text{C}$ . При тривалому перебуванні поза приміщенням, особливо при високій вологості і сильному вітрі, відмороження можна отримати восени і навесні при  $T^{\circ}$  повітря вище  $0^{\circ}\text{C}$ .

### **Етіологія відмороження**

Безпосередньою причиною відморожень є дія низької  $T^{\circ}$  на організм людини. Людський організм має систему терморегуляції, яка перешкоджає термічному ураженню тканин, але при дії ряду зовнішніх чинників, ефективність терморегуляції знижується і виникають відмороження.

Чинники, що викликають відмороження можна розділити на наступні основні групи:

1. **Погодні умови.** Виникненню відморожень сприяють вологість і вітер. Найчастіше виникнення подібних травм можливе при позитивній  $T^{\circ}$  повітря, при сильному вітрі і високої вологості. Вітер і висока вологість підсилюють тепловіддачу, знижують термоізолюючі властивості одягу і взуття.
2. **Стан теплоізоляції кінцівок.** Тісне взуття, тривала нерухомість, необхідність постійного утримування в руках будь-якого предмета, знижують ефективність мікроциркуляції, і як наслідок, сприяють виникненню холодкових уражень.
3. **Загальний стан організму.** Ослаблений організм виробляє менше тепла і як наслідок більш схильний до холодової травми. Причини, що призводять до підвищення вразливості людини до холоду, найрізноманітніші: травми, крововтрата, нестача їжі, втома, стрес, паління, алкогольне сп'яніння.
4. **Різні порушення кровопостачання.** Розвитку відморожень багато в чому сприяють облітеруючі захворювання кінцівок, різні системні захворювання вражають капіляри і більш великі судини. Також до відмороження більш схильні тканини з низькою васкуляризацією, наприклад, рубцева тканина.

### **Патогенез відмороження**

Під впливом холоду у тканинах відбуваються складні зміни, характер яких залежить від рівня і тривалості зниження  $T^{\circ}$ . При дії  $T^{\circ}$  нижче  $-30^{\circ}\text{C}$  основне значення при відмороженні має шкідлива дія холоду безпосередньо на тканини, і відбувається загибель клітин. При дії  $T^{\circ}$  до  $(-10)$  –  $(-20)^{\circ}\text{C}$ , при якому настає більшість відморожень, провідне значення мають судинні зміни у вигляді спазму дрібних кровоносних судин. В результаті сповільнюється кровотік, припиняється дія тканинних ферментів, значно знижується надходження кисню до тканин.

Умовно можна виділити дві великі групи причин формування некрозів при відмороженнях. Це місцеві та системні фактори.

**Місцеві фактори.** Виділяють дві причини загибелі клітин у вогнищі відмороження: безпосередня травмуюча дія холоду, порушення обмінних процесів у тканинах і органах у зв'язку зі зниженням їх  $T^{\circ}$ .

Безпосереднє холодове ураження тканин зустрічається відносно рідко при контактних відмороженнях. Найбільш часто до загибелі клітин призводять метаболічні зміни. Так, наприклад, при  $T^{\circ} +8^{\circ}\text{C}$  гемоглобін перестає віддавати  $\text{O}_2$  тканинам. В результаті в охолоджених ділянках тіла починає наростати ішемія. У патогенезі місцевих уражень провідну роль відіграють саме порушення мікроциркуляції. Тканини залишаються без адекватного постачання  $\text{O}_2$  і поживними речовинами, в результаті чого розвивається масована загибель клітин, що і призводить до виникнення вогнищ некрозу.

**Системні фактори.** Системні вражаючі фактори умовно можна розділити на 2 групи:

1. *Перша група* – це всмоктування в кров продуктів аутолізу клітин при некрозі вогнищ відмороження. В цілому клініка і патогенез аналогічний опіковій хвороби.
2. *Друга група* – загальне охолодження організму. Даний фактор починає діяти при  $T^{\circ}$  тіла нижче  $+34^{\circ}\text{C}$ . Сповільнюються всі обмінні процеси, порушується метаболізм. У зв'язку з гіпотермією процес вмирання при загальному переохолодженні має ряд характерних особливостей. Потреба тканин в  $\text{O}_2$  знижена, у зв'язку з чим процес вмирання значно розтягнутий у часі.
  - При зігріванні виявляється яскраво виражена «киснева недостатність тканин», що обумовлює різке наростання гіпоксії і погіршення стану хворого.
  - Перехід в стан клінічної смерті спостерігається при  $T^{\circ} +24^{\circ}\text{C}$  у зв'язку з порушенням роботи дихального центру в довгастому мозку.
  - Тривалість клінічної смерті, при якій можлива успішна реанімація хворого, перевищує звичайні 5-6 хвилин.

Таблиця 3. Зміни функціонування систем організму на різних стадіях гіпотермії

Система організму	Легка гіпотермія (базальна температура > 32°C)	Помірна гіпотермія (Базальна температура 28-32°C)	Важка гіпотермія (Базальна температура <28°C)
Терморегуляторна	Тремтіння	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зменшення тремтіння</li> <li>Швидке охолодження</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутність тремтіння</li> <li>Швидке охолодження.</li> </ul>
Респіраторна	Тахіпноє	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гіповентиляція</li> <li>Респіраторний ацидоз</li> <li>Пневмонія</li> <li>Ателектази</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Апноє</li> <li>Респіраторний дистрес-синдром дорослих</li> </ul>
Серцево-судинна	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тахікардія</li> <li>Артеріальна гіпертензія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Брадикардія</li> <li>Артеріальна гіпотензія</li> <li>Зміни на ЕКГ (подовження інтервалу PQ, J-хвиля у відведенні II і V6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Наявність електричної активності серця при відсутності пульсу</li> <li>АВ-блокада</li> <li>Фібриляція шлуночків</li> <li>Асистоія</li> </ul>
Травна	Парез кишечника	<ul style="list-style-type: none"> <li>Панкреатит</li> <li>Ерозії шлунка</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Панкреатит</li> <li>Ерозії шлунка</li> </ul>
Видільна (у т.ч. водно-електролітний баланс)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Парез сечового міхура</li> <li>Холодовий діурез</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гіперкаліємія</li> <li>Гіперглікемія</li> <li>Лактатацидоз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гіперкаліємія</li> <li>Гіперглікемія</li> <li>Лактатацидоз</li> </ul>
М'язова	Гіпертонус м'язів	Ригідність м'язів	Рабдоміоліз
Кровотворна	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гемоконцентрація</li> <li>Гіперкоагуляція</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром)</li> <li>Кровотеча</li> </ul>
Нервова	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гіперрефлексія</li> <li>Дезорієнтація</li> <li>Атаксія</li> <li>Дизартрія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гіпорефлексія</li> <li>Галюцинації</li> <li>Розширення зіниць</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Арефлексія</li> <li>Кома</li> <li>Відсутність реакції зіниць</li> <li>Клінічна картина, що нагадує смерть мозку</li> </ul>

## Класифікація відморожень

### 1. За механізмом розвитку

- ✓ Від впливу холодного повітря
- ✓ Контактні відмороження

### 2. За глибиною ураження тканин

- ✓ *Відмороження I ступеня.* Настає при нетривалому впливі холоду. Уражена ділянка шкіри бліда, після зігрівання почервоніла, в деяких випадках має багряно-червоний відтінок; розвивається набряк. Змертвіння шкіри не виникає. До кінця тижня після відмороження іноді спостерігається незначне лущення шкіри. Повне одужання настає до 5-7 дня після відмороження. Перші ознаки – відчуття печіння, поколювання з подальшим онімінням ураженої ділянки. Потім з'являються шкірний свербіж і болі, які можуть бути і незначними, і різко вираженими.
- ✓ *Відмороження II ступеня* виникає при більш тривалому впливі холоду. У початковому періоді є збліднення, похолодання, втрата чутливості, але ці явища спостерігаються при всіх ступенях відмороження. Тому найбільш характерна ознака – утворення в перші дні після травми бульбашок, наповнених прозорим вмістом. Повне відновлення цілісності шкірного покриву відбувається протягом 1-2 тижнів, грануляції та рубці не утворюються. При відмороженні II ступеня після зігрівання болю інтенсивніше і триваліше, ніж при відмороженні I ступеня, турбують шкірний свербіж, печіння.
- ✓ *Відмороження III ступеня* тривалість періоду холодного впливу і зниження температури в тканинах збільшується. Бульбашки, утворені у початковому періоді, наповнені кров'яним вмістом, дно їх синьо-червоне, нечутливе до подразнень. Відбувається загибель всіх елементів шкіри з розвитком в результаті відмороження грануляцій та рубців. Нігті, що зійшли, знов не відростають або виростають деформованими. Відторгнення відмерлих тканин закінчується на 2-3-му тижні, після чого настає рубцювання, яке триває до 1 місяця. Інтенсивність і тривалість больових відчуттів більш виражена, ніж при відмороженні II ступеня.
- ✓ *Відмороження IV ступеня* виникає при тривалій дії холоду, зниження  $T^{\circ}$  в тканинах при ньому найбільше. Воно нерідко поєднується з відмороженням III і навіть II ступеня. Мертвють всі шари м'яких тканин, нерідко уражаються кістки та суглоби. Пошкоджені ділянки кінцівки різко синюшні, іноді «мармурові». набряк розвивається відразу після зігрівання і швидко збільшується.  $T^{\circ}$  шкіри значно нижча, ніж на оточуючих ділянках відморожених тканин. Бульбашки розвиваються у менш відморожених ділянках, де є відмороження III-II ступеня. Відсутність пухирів при значному набряку, втрата чутливості свідчать про відмороження IV ступеня.

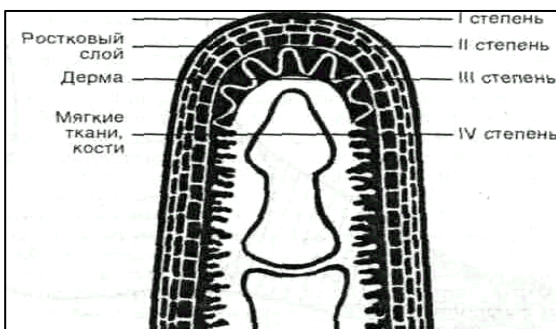


Рис. 9. Класифікація відморожень залежно від глибини ураження тканин

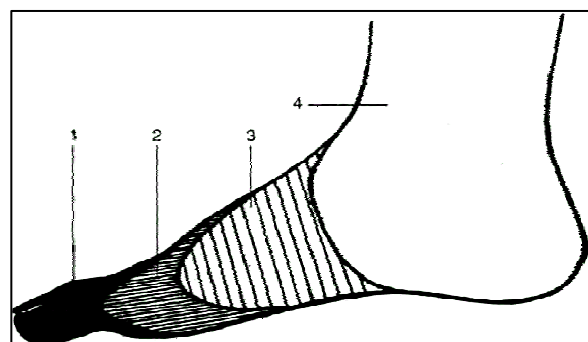


Рис. 10. Зони патологічних змін ураження тканин при відмороженні:

1 - зона тотального некрозу, 2 - зона незворотно дегенеративних змін, 3 зона зворотніх змін, 4 – зона здорових тканин.

# ЗАВДАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ САМОПІДГОТОВКИ

## Тестові завдання

### 1. Механізми розвитку променевої хвороби:

1. підвищення проникності судин
2. розлад функції НС
3. порушення функції статевих залоз
4. пригнічення гемопоезу
5. недостатність надниркових залоз

відповідь \_\_\_\_\_

### 2. Ознаки IV періоду променевої хвороби:

1. нормалізація температури
2. порушення функцій ендокринних залоз
3. відновлення функцій НС
4. підвищення обміну речовин
5. пригнічення кровотворення

відповідь \_\_\_\_\_

### 3. Від чого залежить ступінь радіаційної вразливості клітин:

1. мітотичної активності
2. розміру клітини
3. стадії мітозу
4. інтенсивності обміну речовин
5. ступеня диференціювання

відповідь \_\_\_\_\_

### 4. Ознаки III періоду променевої хвороби:

1. різке пригнічення кровотворення
2. збудження НС
3. крововилив у внутрішні органи
4. лейкопенія
5. порушення функцій шкіри

відповідь \_\_\_\_\_

### 5. Від яких факторів залежить дія на організм іонізуючих випромінювань?

1. проникаюча здатність
2. вид променевої енергії
3. тривалість дії
4. пора року
5. видова реактивність організму

відповідь \_\_\_\_\_

### 6. Ознаки II періоду променевої хвороби:

1. удаване благополуччя
2. пригнічення кровотворення
3. підвищення проникності судин
4. збудження НС
5. порушення травлення

відповідь \_\_\_\_\_

### 7. Механізми дії іонізуючих випромінювань:

1. іонізація молекул

2. покращення опірності тканин
3. накопичення продуктів радіолізу води
4. активація ферментів
5. порушення структури клітини

відповідь \_\_\_\_\_

### 8. Ознаки I періоду променевої хвороби:

1. збудження НС
2. зниження обмінних процесів
3. головний біль
4. зменшення кількості лімфоцитів
5. зменшення кількості нейтрофілів

відповідь \_\_\_\_\_

### 9. Ознаки теплового удару:

1. занепокоєння
2. втрата свідомості
3. рясне потовиділення
4. задишка
5. тахікардія

відповідь \_\_\_\_\_

### 10. Ознаки опіку II ступеня:

1. утворення пухирів
2. почервоніння
3. підвищення температури тканини
4. біль
5. некроз тканини

відповідь \_\_\_\_\_

### 11. Ознаки опіків III ступеня:

1. почервоніння
2. утворення пухирів
3. некроз поверхневих шарів шкіри
4. некроз за межі шкіри
5. утворення виразок

відповідь \_\_\_\_\_

### 12. Гіпертермія організму розвивається в результаті:

1. активації теплопродукції при еквівалентно підвищеної тепловіддачі
2. зниження тепловіддачі при зниженій теплопродукції
3. активації теплопродукції при незмінності тепловіддачі
4. активації теплопродукції при зниженій тепловіддачі
5. зниження тепловіддачі при нормальній активності процесів теплопродукції

відповідь \_\_\_\_\_

**13. Вкажіть зміни в організмі на стадії компенсації (адаптації) гіпертермії:**

1. тахікардія
2. брадикардія
3. почастішання дихання
4. зменшення частоти дихання
5. розширення периферичних судин
6. розширення судин внутрішніх органів
7. гемодилуція
8. гемоконцентрація
9. максимальна напруга механізмів терморегуляції
10. зрив механізмів терморегуляції

відповідь \_\_\_\_\_

**14. Вкажіть зміни в організмі на стадії декомпенсації (деадаптації) гіпертермії:**

1. тахікардія
2. брадикардія
3. почастішання дихання
4. розширення периферичних судин
5. розширення судин внутрішніх органів
6. максимальна напруга механізмів терморегуляції
7. зрив механізмів терморегуляції
8. зменшення частоти дихання
9. гемоконцентрація
10. гемодилуція

відповідь \_\_\_\_\_

**15. Фактори, що сприяють відмороженню**

1. підвищення температури середовища
2. підвищення окислювальних процесів
3. місцеві порушення кровообігу
4. висока вологість повітря
5. стомлення

відповідь \_\_\_\_\_

**16. Вкажіть ознаки відмороження**

1. спазм судин

2. відчуття холоду
3. почуття болю
4. підвищення обміну речовин
5. падіння температури тканини

відповідь \_\_\_\_\_

**17. Гіпотермія організму розвивається в результаті:**

1. підвищення тепловіддачі в поєднанні з незмінною теплопродукцією
2. зниження теплопродукції в поєднанні з незмінною тепловіддачею
3. збільшення тепловіддачі при адекватному підвищенні процесів теплопродукції
4. зниження тепловіддачі при незмінній теплопродукції
5. зниження процесів теплопродукції при активації процесів тепловіддачі

відповідь \_\_\_\_\_

**18. Вкажіть зміни в організмі на стадії компенсації (адаптації) гіпотермії:**

1. розширення периферичних судин
2. звуження периферичних судин
3. звуження судин внутрішніх органів
4. максимальна напруга механізмів терморегуляції
5. зрив механізмів терморегуляції
6. посилення потовиділення
7. зниження потовиділення
8. гіперглікемія
9. тахікардія
10. брадикардія
11. посилення м'язового тремтіння
12. збільшення діурезу
13. артеріальна гіпертензивна реакція

відповідь \_\_\_\_\_

**Тестові завдання Крок-1**

**синтез ДНК**

1. При впливі радіоактивного випромінювання в дозі 5 Гр. був пошкоджений ЧКМ. Чим визначається чутливість ЧКМ до іонізуючого випромінювання?

- A. Високим рівнем вільних радикалів у клітинах тканин
- B. Інтенсивністю ділення клітин
- C. Високим рівнем перекисів в клітинах тканин
- D. Наявністю радіосенсибілізуючих речовин в клітинах
- E. Деструктивною дією радіотоксінов на

2. При вивченні порівняльної радіочутливості тканин була виявлена не однакова їх чутливість до дії іонізуючого випромінювання. Укажіть, яка з перерахованих тканин є найбільш радіочутливою?

- A. Хрящова
- B. Кровотворна
- C. Кісткова
- D. М'язова
- E. Нервова

3. Під час аварії на атомному підводному човні підводники були опромінені. Первинна іонізація яких молекул має найбільше значення в розвитку променевої хвороби?

- A. Води
- B. Структурних білків
- C. Ліпідів
- D. Нуклеїнових кислот
- E. Ферментів

4. У розвитку променевого пошкодження виділяють непряму дію радіації. Що є при цьому первинною ланкою патогенезу?

- A. Утворення вільних радикалів
- B. Окислення білків
- C. Окислення ліпідів
- D. Пошкодження ДНК
- E. Накопичення радіотоксинів

5. У періоді розпалу гострої променевої хвороби у хворого спостерігалися лейкопенія, тромбоцитопенія, аутоінфекція, аутоінтоксикація, кровоточивість, підвищення температури тіла. Якій формі променевої хвороби притаманна така картина?

- A. Кістковомозковій
- B. Кишковій
- C. Токсемічній
- D. Церебральній
- E. Геморагічній

6. У ліквідатора наслідків аварії на АЕС під час перебігу гострої променевої хвороби виник геморагічний синдром. Що має найбільше значення в патогенезі цього синдрому?

- A. Підвищення активності факторів системи протизгортання крові
- B. Зменшення активності факторів згортання крові
- C. Порушення структури стінки судин
- D. Підвищення активності факторів фібринолізу
- E. Тромбоцитопенія

7. У кролика після опромінення спостерігається III-й період кістково-мозкової форми ГПХ. Ураження якої тканини є провідним у патогенезі розладів при цьому?

- A. Кісткової
- B. Кровотворної
- C. Нервової
- D. Епітелію статевих залоз
- E. Залозистого епітелію

8. Робочого АЕС доставили в клініку після одноразового опромінення зі скаргами на слабкість, головний біль, підвищення  $T^{\circ}$ , діа-

рею. В аналізі крові – лейкоцитоз із лімфопенією. Яка стадія променевої хвороби найімовірніша?

- A. Період первинних реакцій
- B. Період уявного благополуччя
- C. Період розгорнутої клінічної картини
- D. Латентний період
- E. Продромальний період

9. При роботі з ліквідації наслідків аварії на АЕС робітник одержав дозу опромінення 500 рентген. Скаржиться на головний біль, нудоту, часті запаморочення. Які зміни лейкоцитів можна спостерігати у хворого через 10 годин після опромінення?

- A. Лімфоцитоз
- B. Лейкопенію
- C. Нейтрофільний лейкоцитоз
- D. Агранулоцитоз
- E. Еозинофілію

10. При роботі з радіоактивними речовинами співробітник внаслідок аварії отримав дозу загального опромінення 4 Гр. Скаржиться на головний біль, нудоту, запаморочення. Які зміни у складі крові можна очікувати у хворого через 10 годин після опромінення?

- A. Лімфоцитоз
- B. Лейкопенія
- C. Агранулоцитоз
- D. Нейтрофільний лейкоцитоз
- E. Нейтропенія

11. У людини під впливом іонізуючого випромінювання в крові зменшилася кількість гранулоцитів. Який механізм лежить в основі цих змін?

- A. Збільшений перехід гранулоцитів у тканини
- B. Підвищене руйнування лейкоцитів
- C. Розвиток аутоімунного процесу
- D. Пригнічення лейкопоезу
- E. Порушення виходу зрілих лейкоцитів з кісткового мозку.

12. У ліквідатора наслідків аварії на АЕС, який отримав дозу опромінення 5 Гр, через тиждень при аналізі крові визначено наявність агранулоцитозу. Який патогенетичний механізм є провідним у його виникненні?

- A. Порушення виходу зрілих лейкоцитів з кісткового мозку
- B. Розвиток аутоімунного процесу
- C. Збільшений перехід гранулоцитів у тканини
- D. Збільшення руйнування лейкоцитів



Е. Пригнічення лейкопоезу

13. Ліквідатор наслідків аварії на ЧАЕС отримав дозу іонізуючого опромінення 6 Гр. Які зміни лейкоцитарної формули слід очікувати через 10 днів?

- А. Агранулоцитоз
- В. Лімфоцитоз
- С. Лейкоцитоз із лімфоцитопенією
- Д. Базофілію
- Е. Еозинофілію

14. Під час ліквідації аварії на ЧАЕС робітник отримав дозу опромінення. При його обстеженні виявлено такі дані: еритроцитів -  $2 \times 10^{12}/л$ , ретикулоцитів - немає, Нв - 50 г/л, лейкоцитів -  $3 \times 10^9/л$ , в лейкоцитарній формулі виявлена лімфопенія, тромбоцитів  $85 \times 10^9/л$ . Для якої стадії променевої хвороби характерні такі зміни?

- А. Період розпалу
- В. Період первинних реакцій
- С. Прихований період
- Д. Латентний період
- Е. Кінець хвороби

15. Хворий потрапив до лікарні після іонізуючого опромінення зі скаргами на блюдоту, анорексію, біль в різних ділянках живота, наявність крові в калі, підвищення  $T^\circ$  тіла, млявість. Для якої форми ГПХ характерна така клінічна картина?

- А. Змішана
- В. Токсемічна
- С. Церебральна
- Д. Кістковомозкова
- Е. Кишкова

16. У чоловіка 25-ти років після тривалого перебування на сонці при високій вологості повітря підвищилася  $T^\circ$  тіла до  $39^\circ C$ . Який патологічний процес спостерігається в цьому випадку?

- А. Опікова хвороба
- В. Гіпертермія
- С. Неінфекційна лихоманка
- Д. Гіпотермія
- Е. Інфекційна лихоманка

17. У робітника, який працював влітку в

щільному костюмі, різко підвищилася  $T^\circ$  тіла, з'явилися задишка, тахікардія, нудота, судороги, втрата свідомості. Що є причиною важкого стану робочого?

- А. Зниження тепловіддачі
- В. Підвищення теплопродукції
- С. Підвищення тепловіддачі
- Д. Зниження теплопродукції
- Е. Тепловіддача дорівнює теплопродукції

18. У лікарню до кінця робочого дня доставлений працівник «гарячого» цеху, який скаржиться на головний біль, запаморочення, нудоту, загальну слабкість. Об'єктивно: свідомість збережена, шкіра гіперемійована, суха, гаряча на дотик. ЧСС - 130/хв. Дихання часте, поверхневе. Яке порушення процесів терморегуляції, найімовірніше, виникло у людини в даній ситуації?

- А. Зниження теплопродукції без зміни тепловіддачі
- В. Посилення тепловіддачі і теплопродукції
- С. Зниження тепловіддачі
- Д. Посилення теплопродукції без зміни тепловіддачі
- Е. Посилення тепловіддачі і зниження теплопродукції

19. У хворого з великими опіками шкіри тулуба мають місце ознаки вираженої інтоксикації. Для якої стадії опікової хвороби це характерне?

- А. Опікова інфекція
- В. Опіковий шок
- С. Опікове виснаження
- Д. Опікова токсемія
- Е. Термінальна

20. Людина потрапила у крижану воду і швидко загинула в результаті різкого переохолодження. Це сталося через те, що в даному випадку значно збільшилася віддача тепла організмом таким шляхом:

- А. Теплопроведення
- В. Теплопроведення і радіація
- С. Радіація
- Д. -
- Е. Конвекція

Ф.І.П. студента	Дата	Оцінка	Підпис викладача

## ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ №3

### Тема: **ПАТОЛОГІЯ РЕАКТИВНОСТІ. БАР'ЄРИ. ПОРУШЕННЯ ФАГОЦИТОЗУ.**

**Актуальність теми.** Поняття реактивності міцно ввійшло в практичну медицину і сприяє оцінці стану хворого. Виникнення, розвиток, перебіг і результат захворювання визначаються, перш за все, станом реактивності як здатності відповідати змінами життєдіяльності організму на різноманітні впливи навколишнього середовища. Будь-який патологічний процес в тій чи іншій мірі змінює реактивність організму, в той же час зміна реактивності, яка перевищила фізіологічні межі, може стати основою розвитку захворювання.

Бар'єрна функція організму розвивалася в процесі еволюції, це пристосування організму до умов навколишнього середовища. Проникнення патогенних агентів в організм зустрічає перешкоду, перш за все, з боку анатомо-фізіологічних утворень неспецифічного захисту, які здійснюють захист організму або окремих його частин від патогенних впливів навколишнього середовища і забезпечують збереження гомеостазу. Проникність бар'єрів змінюється при патологічних процесах.

Теорія фагоцитозу була сформульована І.І. Мечниковим у 1883 р. Фагоцитоз – один з найважливіших способів захисту, неспецифічна клітинна імунна реакція. Фагоцитоз становить приклад того процесу, інтерес до якого не може зникати. Відкриваються все нові чинники, які стимулюють його активність або пригнічують систему мононуклеарних фагоцитів. Уточнюються тонкі механізми взаємодії макрофагів із лімфоцитами, з клітинами інтерстицію, з антигенними структурами. Особливо це може бути актуально в даний час у зв'язку з проблемою пухлинного росту і СНІДу. Клітини системи мононуклеарних фагоцитів (СМФ) (моноцитарно-макрофагальної системи) виконують в організмі подвійну функцію. З одного боку, вони беруть участь у безпосередньому захисті організму від чужорідних речовин, головним чином за рахунок фагоцитозу і антитілозалежного кілінга. Ці функції моноцитів і тканинних макрофагів реалізуються в рамках вродженого неспецифічного імунітету. З іншого боку, клітини СМФ здатні взаємодіяти з лімфоїдними, «включаючи» і регулюючи механізми специфічного адаптивного імунітету. Ці функції моноцитарно-макрофагальні клітини виконують за рахунок здатності презентувати чужорідний антигенний матеріал для розпізнавання Т-лімфоцитам і продукувати цитокіни. Моноцити периферичної крові походять із поліпотентної стовбурової клітини. Потрапивши в кров'яне русло, моноцити протягом 2-3 діб розселяються в тканини, де вони перетворюються у тканинні макрофаги.

**Загальна мета** – вивчити вплив факторів зовнішнього середовища на реактивність організму. Вміти охарактеризувати зовнішні і внутрішні бар'єри при впливі на них факторів зовнішнього середовища. Вивчити сутність процесів фагоцитарної реакції, її механізми і місце в імунній системі організму, оцінити її біологічне значення. Вміти характеризувати закономірності імунодепресивних й імунодефіцитних станів.

#### **Для цього необхідно уміти (конкретні цілі):**

1. Визначити поняття реактивності.
2. Охарактеризувати види і механізми реактивності.
3. Показати значення ендогенних факторів у формуванні патологічної реактивності.
4. Охарактеризувати вплив ендогенних факторів на розвиток патологічної реактивності.
5. Визначити поняття про бар'єри.
6. Охарактеризувати механізми, що забезпечують бар'єрну роль шкіри і СО.
7. Визначити механізми, що забезпечують бар'єрну роль крові, ЧКМ, селезінки, лімфовузлів, печінки, нирок.
8. Охарактеризувати гістогематичні бар'єри, бар'єрну роль мембран клітин і клітинних органел.
9. Оцінити біологічне значення фагоцитозу і його сутність.
10. Розкрити сутність поняття СМФ.
11. Охарактеризувати структуру і функції СМФ.

### Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навички. Вміти:

1. Пояснити загальні закономірності функціонування організму, окремих його органів і систем.
2. Пояснити анатомічні особливості бар'єрних пристосувань (каф. анатомії людини).
3. Пояснити фізіологічні особливості бар'єрних пристосувань (каф. фізіології).
4. Охарактеризувати основні властивості лейкоцитів (каф. фізіології).
5. Охарактеризувати фагоцитоз як біологічне явище (каф. мікробіології, вірусології та імунол.).
6. Характеризувати основні властивості тканинних макрофагів (каф. фізіології).
7. Характеризувати структуру імунокомпетентної системи (каф. гістології).
8. Пояснити функції окремих клітин імунокомпетентної системи (каф. гістології).

### ЗАПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Поняття про реактивність, її види та механізми.
2. Поняття про бар'єрні пристосування організму. Зовнішні та внутрішні бар'єри.
3. Фагоцитоз і СМФ. Порушення фагоцитозу та їх роль в патології.

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ЗАНЯТТЯ

**Експеримент №1:** Вивчення бар'єрних властивостей слизової оболонки ШКТ.

**Об'єкт експерименту:** жаби.

**Устаткування і реактиви:** гумові зонди, 10% розчин сірчаноокислого магнію, шприци, пінцети.

#### Постановка експерименту:

1. У експеримент взяти двох жаб однакової маси, вивчити початковий стан.
2. Ввести по 2-3 мл 10% розчину сірчаноокислого магнію, одній – в спинний лімфатичний мішок, а іншій – в шлунок (за допомогою шприца і зонда).
3. Стежити за станом тварин протягом 30 хв. Перше спостереження провести через 7-10 хв. після ін'єкції сірчаноокислого магнію.
4. Звернути увагу на зміни рефлекторної діяльності (рефлекси перевертання, рогівковий, больовий), характерні для інтоксикації сірчаноокислим магнієм.
5. Результати занести в таблицю.

Час	Жаба №1	Жаба №2
	2-3 мл сірчаноокислого магнію введено в спинний лімфатичний мішок	2-3 мл сірчаноокислого магнію введено в шлунок

#### ВИСНОВКИ:

---

---

---

**Експеримент №2:** вивчення гематоенцефалічного бар'єру.

**Об'єкт експерименту:** біла миша.

**Устаткування і реактиви:** шприци, ножиці, 10% розчин трипанової сині, ефір.

**Постановка експерименту:** Ввести миші під шкіру 0,5-1 мл 10% розчину трипанової сині. Через 40 хв. умертвити тварину за допомогою ефіру. Розкрити грудну, черевну порожнину, черепну коробку. Порівняти інтенсивність забарвлення внутрішніх органів і ГМ.

#### ВИСНОВКИ:

---

---

---

---

# ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

## ПАТОЛОГІЯ РЕАКТИВНОСТІ

**Реактивність** (лат. *Reactio* - протидія) – властивість організму відповідати зміною життєдіяльності на дії чинників внутрішнього та навколишнього середовища.

Конкретні механізми реактивності можуть реалізуватися на наступних рівнях: молекулярному, клітинному, тканинному, органному, системному, організму в цілому.

### **Прояв реактивності на молекулярному і клітинному рівні**

На молекулярному рівні реактивності ключове значення мають комплементарні взаємодії, засновані на однозначній структурній відповідності молекул, що розпізнають:

- ✓ взаємодія рецепторної субодиниці аденілатциклази і пептидного біорегулятора за принципом «ключ-замок» (активує каталітичну субодиницю аденілатциклази),
- ✓ взаємодія між ферментами та їх субстратами,
- ✓ взаємодія між антигенами (Аг) та антитілами (Ат).

Молекулярні і клітинні механізми реактивності (так само як і вищі інтегральні прояви) мають індивідуальність. Реактивність різна для тих чи інших молекул, органодів і клітин, взятих від різних індивідів та їх різних тканин:

- ✓ фетальний гемоглобін і гемоглобін А по-різному пов'язують  $O_2$ ,
- ✓ тканинний і кров'яний тромбопластин відрізняються за складом і механізмом утворення,
- ✓ макрофаги різних тканин, незважаючи на спільність походження, мають різний вигляд.

### **Прояв реактивності на тканинному і органному рівнях**

За мірою диференціювання, клітини залишають у програмному апараті лише частину генетично успадкованих програм, а решта програм архівується. Тому вони відповідають на подразнення реакціями, властивими даній тканини (місцева відповідь васкуляризованих тканин на пошкодження – запалення).

Розвиток органогенезу пов'язаний з формуванням системних відповідей, так як кожен орган складається з різних тканин. Важливою складовою тканинного і органного субстрату реактивності є структурно-функціональний елемент органу (тканини). Вважається, що при будь-якому пошкодженні органу в спеціалізовані захисні функції спочатку залучаються елементи строми, і цілком можливо, що при невеликих масштабах процес цим і обмежується, не викликаючи істотного порушення функції органної паренхіми (наприклад, безжовтушні гепатити, клініка яких в основному представлена симптомами стромальної захисної реакції). Структурно-функціональні одиниці служать первинною ареною захисно-приспосувальних реакцій; саме в них розгортаються такі патологічні процеси як запалення, стаз, тромбоз, ішемія та ін.

### **Прояв реактивності на системному рівні і організмі в цілому**

В основі діяльності кожної з систем, що інтегрують механізми реактивності (нервової, ендокринної, імунної), лежить комплементарна взаємодія регулятора з рецепторно-дискримінаційною системою. Діяльність трьох інтеграційних систем тісно взаємопов'язана. Наприклад, імунна система за посередництва цитокінів і специфічних авто-Ат, може регулювати функції нервової та ендокринної систем, і, навпаки, діяльність самих клітин імунної системи регулюються гормонами і нейромедіаторами.

Виходячи з цього, сформульована концепція, згідно з якою імунна, нервова і ендокринна системи підтримують в організмі інформаційну рівновагу, при необхідності компенсуючи і модулюючи сигнали впливу один одного. Приклад реактивності системи органів і організму в цілому – перебудова терморегуляції і основних життєзабезпечуючих систем у відповідь на дію пірогенів.

## Види реактивності

Реактивність формується в процесі еволюційного розвитку видових, спадкових якостей організму. Крім видових властивостей, відображає також групові (типові) й індивідуальні особливості реагування окремих організмів. Тому розрізняють біологічну (видову, первинну), групову (типову) та індивідуальну реактивність (рис. 1).



Рис. 1. Види реактивності.

### Видова (біологічна) реактивність

Видова реактивність – це захисно-приспосувальні зміни, які виникають під впливом звичайних (адекватних) для кожного виду тварини впливів (подразнень) довкілля.

Видова реактивність називається ще первинною, оскільки детермінується видовими (біологічними) особливостями. Вона спрямована на збереження виду в цілому і кожної особини окремо.

#### Приклади видовий реактивності:

- ❖ Видовий імунітет до інфекційних хвороб (несприйнятливість людини до чуми великої рогатої худоби).
- ❖ Сезонні зміни життєдіяльності у вигляді анабіозу, зимової сплячки тварин.
- ❖ Сезонна міграція риб і птахів.

- ❖ Спрямований рух (таксис) найпростіших.
- ❖ Складні безумовні рефлекси (інстинкти) безхребетних (бджіл, мурах і т.д.).

## Групова (типова) реактивність

Групова реактивність – це реактивність певних груп особин в межах одного виду, об'єднаних будь-якою ознакою (тип конституції, група крові та ін.), основними особливостями реагування всіх представників даної групи на вплив факторів зовнішнього середовища. Виділяють вікову, статеву і конституціональну групову реактивність.

### **Вікова реактивність**

Кожному періоду онтогенетичного розвитку людського організму властивий свій, особливий вид реагування на зовнішні і внутрішні подразники. Різні вікові групи неоднаково реагують на один і той же подразник. Наприклад, новонароджені, більш стійкі до гострої гіпоксії, ніж дорослі, в порівнянні з ними – поріг больової чутливості вищий. У той же час, через неповне розгортання генетично детермінованої програми запального процесу, вони вкрай чутливі до інфекції (малоефективна бар'єрна функція запалення).

Таким чином, в певному віці може бути більш висока стійкість по відношенню до одних подразників і низька резистентність – по відношенню до інших. У зв'язку з цим, широко поширена думка про те, що реактивність дітей знижена (в порівнянні з дорослим організмом) виглядає не зовсім вірно. Можливо, правильніше говорити в даному випадку – вона у дітей **інша** (Тур О.Ф., 1955; Зайчик О.Ш., Чурилов Л.П., 1999 та ін.).

Активация механізмів реактивності залежить від етапу онтогенезу:

- Вибір програм реагування, **доступних індивіду** тим менше, чим ближче до початку онтогенезу. В ембріогенезі «здатність захворіти», набагато менша, ніж в пізньому фетогенезі. На більш ранніх етапах онтогенезу практично відсутня одна зі складових хвороби, «захист», який в значній мірі визначається механізмами реактивності. Це призводить до того, що в цей період життя організм «частіше вмирає» у відповідь на дію патогенних факторів. Клінічно це підтверджується тим, що кількість ранніх викіднів перевищує число пізніх.
- Чим ближче до початку онтогенезу, тим у наявних програмах реагування **менше діапазон відповіді на дію різних патогенних факторів**. Так бластула більш обмежена в реагуванні, ніж ембріон, який, в свою чергу, має менший діапазон відповіді в порівнянні з плодом. Ембріональний період онтогенезу характеризується, в основному, двома формами реакцій – загибеллю або розвитком вад органів. Плід дає вже більш диференційовану відповідь, крім фагоцитозу, спостерігаються і судинні явища запального процесу. Характер відповіді організму на ранніх етапах онтогенезу на патогенні фактори визначається в основному не властивостями пошкоджуючого агента, **а набором тих програм реагування, які на момент впливу вже активувалися**.
- **чим молодший індивід, тим більш значуща (насичена) динаміка реактивності у часовому відношенні**: терапевт може нехтувати навіть віковою різницею у 5 років між пацієнтами 25 і 30 років із одним і тим же діагнозом. Але хід хвороби, безумовно, буде різним у дітей 6 і 11 років. На першому році мають уже значення місяці життя (дієта 8-місячної дитини є непринятною для 4-місячної).

Таким чином, у міру онтогенетичного розвитку, механізми відповіді організму на зовнішні і внутрішні чинники поступово ускладнюються, розширюється діапазон між верхніми і нижніми межами реагування клітини, тканини, системи і організму в цілому.

**Найбільш оптимальним**, в світлі вчення про реактивність, вважається середній період життя людини, коли програмні механізми реагування повністю розгорнуті, активно працюють регуляторні системи (нервова, ендокринна та ін.). У цей час життя відповідь організму на різні чинники набуває різноманітний і складний характер і, як правило, реактивність висока.

По мірі, старіння приблизно з 40-50 років, ефективність реагування поступово знижується, відзначається тенденція до наростання недосконалості реактивності. У старечому віці спостерігаються обмежена лабільність регуляторних систем механізмів реагування, звуження спроможності

їх до швидкої і своєчасної перебудови. Особи похилого віку сприйнятливі до інфекцій. У них часто розвиваються різні запальні процеси, збільшується число імунних порушень, вони більшою мірою схильні до онкологічних захворювань. Причина цього – виснаження імунної системи, зниження функцій бар'єрних систем організму. Відзначається ослаблення процесів регенерації, обмеження свободи реагування (зменшується діапазон реагування між верхніми і нижніми межами).

### **Статева реактивність**

Існує значна кількість спостережень, що відображають відмінність реактивності між жіночим і чоловічим організмами.

Приклади:

- ❖ У порівнянні з жінками, чоловіки більш стійкі до крововтрати і фізичної напруги.
- ❖ У чоловіків спостерігається більш несприятливий перебіг лімфогранулематозу, ніж у жінок.
- ❖ У чоловіків значно частіше, ніж у жінок, зустрічається подагра, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, рак головки підшлункової залози, коронаросклероз.
- ❖ У жінок частіше, ніж у чоловіків, зустрічається ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, гіпо- та гіпертиреоз, жовчнокам'яна хвороба тощо.

Реактивність чоловіків характеризується широким індивідуальним різноманіттям і більш різноманітним діапазоном мінливості. Жіноча реактивність, при більш «вузької» відповіді, сприяє більшій стійкості по відношенню до значного числа екзогенних факторів. Тому перебіг захворювань (соматичних, інфекційних) у жінок проявляється меншою варіацією симптомів і частим проявом типових форм. Для чоловіків характерний значний поліморфізм клінічних ознак – від стертих, безсимптомних, до вкрай важких випадків однієї і тієї ж патології. Як наслідок цього – загальна смертність чоловіків вища, ніж у жінок, практично в усіх вікових групах.

Пояснення неравнозначності відповіді жіночого і чоловічого організму на різні фактори зовнішнього і внутрішнього середовища:

- Різностям дія статевих гормонів.
- Особливість обміну речовин жіночого і чоловічого організму.
- Циклічні зміни в організмі жінок.
- Спадкові хвороби, зчеплені зі статтю або обмежені статтю.
- Відмінності соціально-екологічної і професійної ролі статей в популяціях.
- Відмінності за статевими хромосомами.
- Генетичні особливості Y-хромосоми.

**Конституціональна реактивність** визначається відносно стабільними морфофункціональними особливостями організму, які визначаються спадковістю і тривалим впливом факторів зовнішнього середовища. Приклади:

- ❖ Астеніки менш стійкі до фізичних і психічних перевантажень.
- ❖ Астеніки схильні до шизофренії.
- ❖ Виразкова хвороба шлунка і 12-палої кишки переважно відзначається у астеніків.
- ❖ У гіперстеніків частіше, ніж у астеніків, зустрічаються захворювання серцево-судинної системи (ССС) (атеросклероз, артеріальна гіпертензія (АГ), інфаркт міокарда).
- ❖ Люди з I-ю групою крові частіше хворіють на виразкову хворобу шлунка та ін.

Розглянуті види групової реактивності досить добре відомі лікарям. В останній час у зв'язку з накопиченням нового фактичного матеріалу, розвитком науки (молекулярної патології) стало можливим виділяти й інші види даної реактивності за такими особливостями:

- *За расовими особливостями.* Наприклад, негроїди мають підвищену стійкість до правця, європеїди менш сприйнятливі до натуральної віспи. Схильність до алкоголізму і токсикоманії вища серед індіанців й ірландців, ніж серед євреїв.
- *За групою людей з одним і тим же захворюванням.* Всі хворі на ЦД мають знижену толерантність до вуглеводів, а хворі на атеросклероз – до жирної їжі, у всіх хворих із серцевою недостатністю підвищена чутливість до фізичних навантажень.

- *За особливостями еритроцитарних аглютининів (за групами крові).* Відзначено, що індивіди з I групою крові частіше хворіють на виразкову хворобу шлунка, більш схильні до загибелі в період епідемії чуми. У людей з II групою крові більш висока захворюваність на рак шлунка, ІХС, підвищена чутливість до вірусу грипу.
- *За особливостями антигенів тканинної сумісності (гаплотипи системи головного комплексу гістосумісності - ГКГС).* Гени ГКГС 2 класу DR 3 і DR 4 зустрічаються серед хворих на ЦД 1 типу у 90%. Виявлено зв'язок між носіями гена ГКГС В 27 і анкілозивним спондилітом, гена ГКГС В 47 і вродженою гіперплазією коркової речовини надниркових залоз, ГКГС У 35 з підгострим тиреоїдитом та ін.

### **Індивідуальна реактивність (ІР)**

ІР визначається успадкованою інформацією та індивідуальною мінливістю, які обумовлюють відмінності в змінах життєдіяльності окремих індивідуумів при впливі рівних за силою звичайних і патогенних факторів.

ІР залежить від спадкових, конституціональних властивостей, віку, статі, впливів навколишнього середовища. Визначається в першу чергу типом ВНД, функціональними особливостями ВНС, ендокринних залоз, імунної системи, інших органів і тканин.

### **ІР може бути специфічною і неспецифічною.**

**Специфічна (імунологічна) реактивність** виражається в здатності імунної системи відповідати на антигенні подразнення. Вона забезпечує несприйнятливості (імунітет) до інфекційних захворювань, реакції біологічної несумісності тканин, підвищеної чутливості.

**Неспецифічна (неімунологічна) реактивність** проявляється під час дії на організм факторів зовнішнього середовища. Вона реалізується за допомогою таких механізмів як стрес, зміна функціонального стану НС, парабіоз, фагоцитоз, біологічні бар'єри.

### **Специфічна і неспецифічна реактивність може бути фізіологічною і патологічною.**

**Фізіологічна реактивність** – відповідь, адекватна характеру та інтенсивності впливу, що має адаптивний характер. Приклади:

- Імунітет.
- Зимова сплячка тварин супроводжується зниженням реактивності, що є для організму пристосувальною реакцією, тому що сприяє стійкості до дії шкідливих факторів (гіпоксії, інфекції, інтоксикації).

**Патологічна реактивність** – це реакція організму, неадекватна впливу за ступенем вираженості і характеру зміни життєдіяльності, що призводить до зниження його адаптивних можливостей. Приклад:

- Алергічні реакції.
- Імунодефіцитні та імунодепресивні стани.

### **За формами прояву розрізняють реактивність підвищену (гіперергія), знижену (гіпергія, анергія), збочену (дизергія).**

- 1) **Гіперергія** – переважання процесів збудження, що обумовлює більш бурхливий перебіг запалення, велику інтенсивність прояву симптомів захворювань з вираженими змінами функції органів і систем.
- 2) **Гіпергія (анергія)** – переважання процесів гальмування, що призводить до млявого, малосимптомного перебігу запальних захворювань.
  - Позитивна гіпергія – зниження зовнішніх проявів реакцій, пов'язане з розвитком активних реакцій захисту.
  - Негативна гіпергія – зниження зовнішніх проявів реакції з пригніченням, пошкодженням, виснаженням механізмів, що регулюють реактивність організму (повільне загоєння рани після тривалої і важкої інфекції).
- 3) **Дизергія** – нетипова, збочена реакція на дію будь-яких факторів. Приклади:
  - Нетипове реагування хворого на який-небудь лікарський препарат.
  - Збочена реакція на дію холоду (розширення судин і збільшення потовиділення).



## Фактори, що впливають на реактивність організму

1. Вік.
2. Стать.
3. Спадковість.
4. Конституція.
5. Функціональний стан НС.
6. Функціональний стан ендокринної системи.
7. Функціональний стан імунної системи.
8. Стан сполучної тканини.
9. Фактори навколишнього середовища (клімат, характер харчування, соціальні умови, дія механічних, фізичних, хімічних, біологічних факторів та ін.).

**Резистентність (від лат. *resisteo* - опір) – стійкість організму до дії патогенних факторів.**

В процесі еволюції організм виробив певні пристосувальні механізми для забезпечення свого існування в умовах постійної взаємодії з навколишнім середовищем, різноманітні фактори якої могли б викликати не тільки порушення життєдіяльності, а й загибель в разі відсутності або недосконалості цих механізмів.

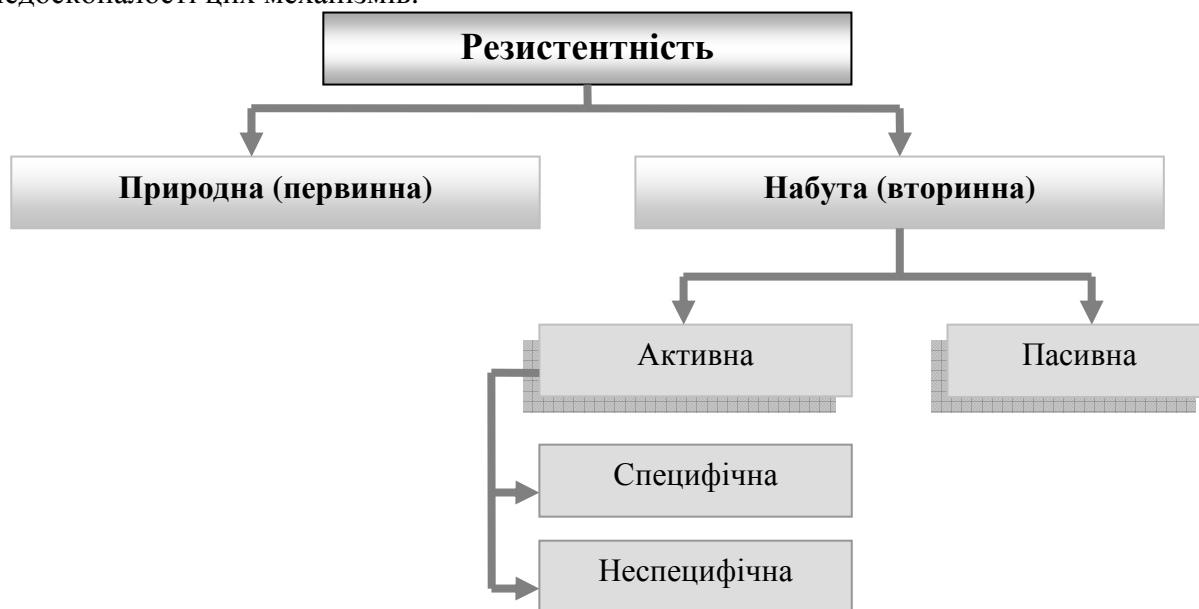


Рис. 2. Види резистентності.

**Природна (первинна) резистентність** (толерантність) пов'язана зі спадковими факторами.

Природна резистентність формується в ембріональний період і підтримується протягом усього життя індивіда. Її основа – морфофункціональні особливості організму (молекулярні особливості конституції), завдяки яким він стійкий до дії інфекційних чинників і тому захищений від багатьох інфекцій тварин.

**Набута (вторинна, індивідуальна) резистентність** виникає внаслідок перенесених інфекційних захворювань, після введення вакцин і сироваток. Резистентність до неінфекційних впливів формується шляхом тренувань (до фізичних навантажень, гіпоксії, низьким і високим температурам). Набута резистентність може бути пасивною і активною.

**Пасивна резистентність** – це нечутливість до дії патогенного фактора, несприйнятливність до нього. Вона виникає в разі, коли взаємодія організму з патогенним фактором неможлива або утруднена. Механізми, що зумовлюють пасивну резистентність:

Існування перешкод для взаємодії патогенного фактора зі структурами організму (біологічні бар'єри).

- Відсутність або руйнування структур організму, здатних взаємодіяти з патогенним фактором (наприклад, відсутність рецепторів до патогенних вірусів).
- Знищення патогенного фактора механізмами, не пов'язаними з реакцією організму на дію цього фактора (наприклад, знищення холерного вібриона шлунковим соком).
- Уповільнення реалізації патогенетичних механізмів, що запускаються взаємодією організму з патогенним фактором (наприклад, збільшення резистентності при гіпотермії).

**Активна резистентність** – це стійкість, яка забезпечується комплексом захисно-компенсаторних реакцій, спрямованих на знищення патогенного фактора і наслідків його дії. Основу активної резистентності складають механізми специфічної і неспецифічної реактивності:

- Синтез антитіл.
- Реакції клітинного імунітету.
- Фагоцитоз.
- Стійкість до гіпоксії при посиленні вентиляції легень і збільшення числа еритроцитів.

Активна резистентність може бути специфічною і неспецифічною.

**Специфічна резистентність** виникає внаслідок дії якогось одного патологічного агента. В основі специфічної резистентності лежить **імунологічна реактивність**.

**Неспецифічна резистентність** виникає в результаті впливу безлічі різноманітних факторів.

Механізми неспецифічної резистентності:

- Ареактивність клітин.
- Фізичні та фізико-хімічні чинники.
- Біологічні бар'єри.
- Антагоністичні взаємини між нормальною і патогенною мікрофлорою.
- Функціонування фізіологічної системи сполучної тканини.
- Гуморальні фактори неспецифічної резистентності.
- Фагоцитоз.
- Запалення.

Поняття «реактивність» тісно пов'язане з поняттям «резистентність». Реактивність являє собою загальне позначення механізмів резистентності, а резистентність – вираження реактивності як активного, захисного, пристосувального акту, є **якісним показником реактивності**.

**Між реактивністю і резистентністю існує складний взаємозв'язок.** Можливі різні варіанти взаємозв'язку:

1. Збільшення реактивності викликає підвищення активної резистентності. Наприклад: підвищення  $T^{\circ}$  тіла → збільшення утворення антитіл → підвищення активної резистентності до інфекцій.
2. Збільшення реактивності викликає зменшення активної резистентності. Наприклад: збільшення утворення антитіл → алергія → зменшення стійкості організму до дії речовин Ag-природи.
3. Зменшення реактивності призводить до зменшення активної резистентності. Наприклад: зменшення утворення антитіл → зменшення активної резистентності до інфекцій.
4. Зменшення реактивності супроводжується збільшенням пасивної резистентності. Наприклад: гіпотермія → підвищення пасивної резистентності до інфекцій, інтоксикацій і дії інших патогенних факторів (наприклад, у тварин під час зимової сплячки).

## НЕСПЕЦИФІЧНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ

**Крім імунокомпетентних клітин**, у реакціях виявлення і усунення чужорідних молекулярних і клітинних структур беруть участь також клітинні і гуморальні фактори (конституціональні фактори) системи неспецифічного захисту організму (фагоцитуючі клітини, фактори системи комплементу, кініни, інтерферони (ІФ), лізоцим, білки гострої фази та ін.).

Конституціональні чинники відносяться до еволюційно найбільш стародавніх. Вони вкрай різноманітні, а механізми їх функціонування варіабельні; всі ці фактори об'єднує неспецифічність дії. Наприклад, найбільш простий фактор стійкості СО – так звана ареактивність клітин – пов'язана з відсутністю рецепторів, на яких адсорбуються віруси або фіксуються токсини.

Фактори неспецифічної резистентності поділяють на: механічні, фізико-хімічні та імунобіологічні. Основа перших – анатомічні бар'єри (шкіра і СО). Вони служать першою лінією захисту проти збудників інфекцій. Будова, фізичні властивості, секреторні речовини фізико-хімічних бар'єрів не дозволяють мікробам потрапити у внутрішнє середовище організму, часто вбиваючи або пригнічуючи їх ріст.

## Біологічні бар'єри

Бар'єрними пристроями є фізіологічні механізми *неспецифічного захисту організму* від дії хвороботворних агентів.

**Біологічні бар'єри** – це спеціалізовані тканинні структури, які захищають організм або його окремі частини від патогенного впливу навколишнього середовища і забезпечують збереження гомеостазу.

Бар'єрні системи організму являють собою спеціалізовані органи і тканини або певні їх структури, що впливають на проникнення клітин, макро- і мікромолекули. Бар'єрні системи ділять на внутрішні (гістогематичні, мембрани клітин і клітинних органел) і зовнішні (шкіра і СО). Крім бар'єрних систем, що впливають на проникнення речовин, велике значення в імунітеті мають органи, які виконують бар'єрну функцію, поглинаючи з крові шкідливі речовини і знешкоджуючи або видаляючи їх (печінка, нирки, СМФ) (рис. 3).

### Зовнішні бар'єри

Зовнішніми бар'єрами є шкіра та її придатки, а також СО з наявними в них залозами.

**Шкіра** має важливе значення в резистентності організму. Її бар'єрна функція полягає в наступному:

1. Шкіра є механічною перешкодою для багатьох мікроорганізмів. Багатошаровий зроговілий епітелій, оберігає організм від механічних, хімічних та інфекційних агентів.
2. Злущування поверхневого рогового шару сприяє очищенню шкіри і перешкоджає накопиченню бактерій, які можуть проникати через пошкоджену шкіру, потові і сальні залози.
3. Секрети потових і сальних залоз, що виділяються на поверхню шкіри, змивають мікроби і тим самим перешкоджають проникненню інфекційних агентів в організм.
4. Шкіра має бактерицидні властивості, які обумовлені кислим рН (3,3-5), а також жирними кислотами секрету сальних залоз. Відомо, що брюшнотифозна паличка і холерний вібріон на чистій шкірі гинуть протягом декількох хвилин або декількох годин.
5. При впливі на шкіру механічних, хімічних та термічних факторів завдяки її чутливому апарату, що є початковою ланкою рефлекторної дуги, спрацьовує захисний руховий рефлекс, в результаті чого тіло може усунути від чинного шкідливого агента.

**Слизові оболонки (СО)** кон'юнктиви очей, носоглотки, дихальних шляхів, травного тракту, сечовидільної та статеві системи, покриті епітелієм, виконують бар'єрну функцію, завдяки якій запобігається проникнення хвороботворних агентів до організму.

1. СО очищуються від мікробів завдяки миготливому епітелію і секрету.
2. Очищенню СО сприяє кашель і чхання, коли повітря рухається зі швидкістю до 50 м/сек, захоплюючи пил і слиз.
3. Рухом повік очищується кон'юнктива очного яблука.
4. Бактерицидні властивості СО обумовлені ферментами, які руйнують мікроорганізми, АТ секреторного типу (зокрема IgA) і лейкоцитами, які емігрують на поверхню СО.
5. З ферментів добре вивчена мурамідаза, яка міститься в сльозах, слині, кишковому соку, а також в крові і лейкоцитах. Цей фермент, виявлений Флемінгом спочатку в слизу носа, розщеплює  $\beta$ -1,4-зв'язку між залишками ацетилмурамової кислоти і 2-ацетіламідо-, 2-дезоксид-глюкози, які входять в оболонки багатьох мікробів. Дія мурамідази посилюється при попередній опсонізації мікробів імуноглобулінами (Ig), які містяться в слизу. СО виробляють також фермент антивазін, який інактивує мікробну гіалуронідазу.

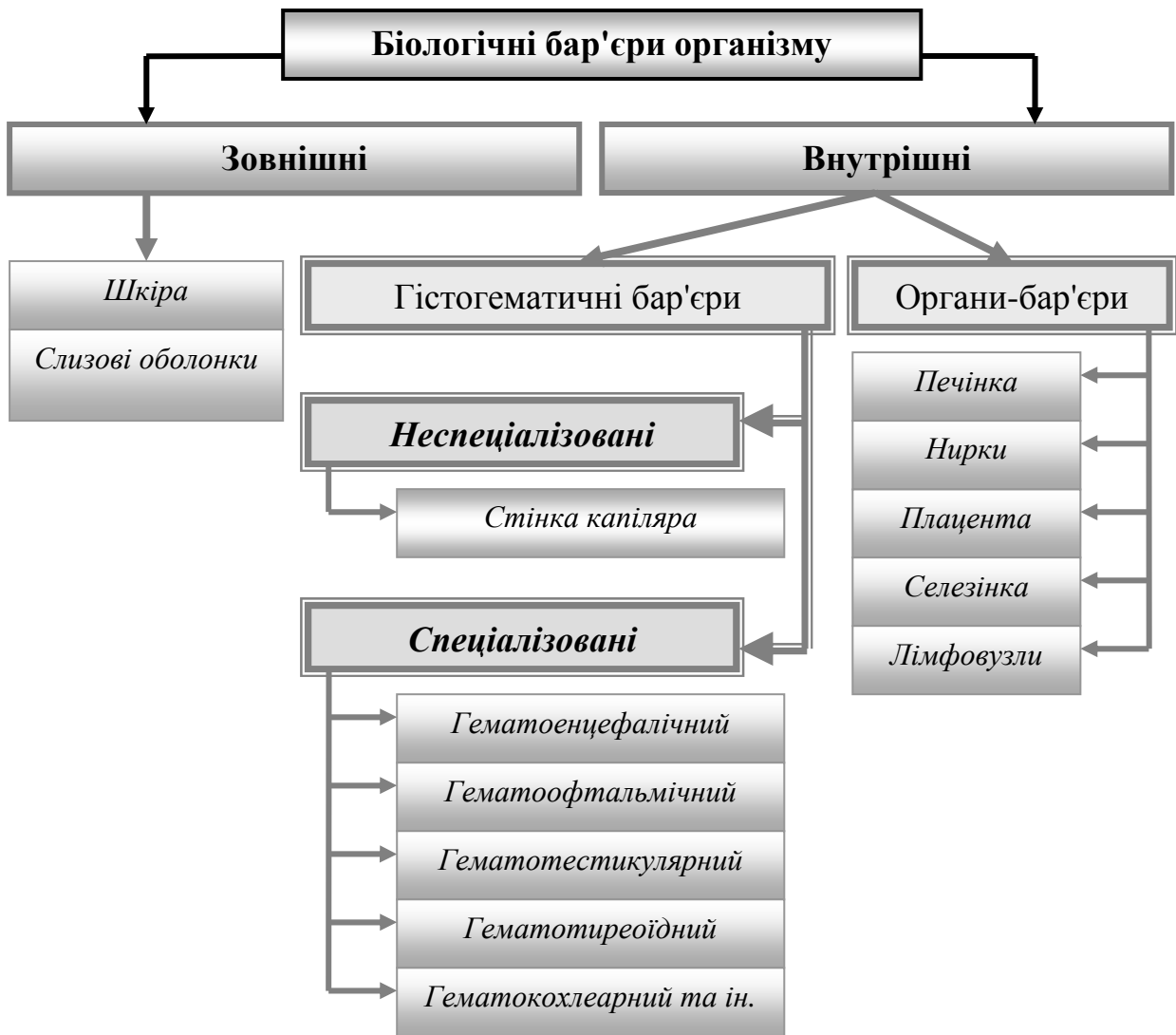


Рис. 3. Класифікація біологічних бар'єрів

6. Секрет, що виробляється СО шлунка має виражену стерилізуючу дію, завдяки чому більшість мікроорганізмів, що знаходяться в їжі, гине.
7. Бактерицидна дія шлункового соку обумовлена соляною кислотою і протеолітичними ферментами. У кишках лужне середовище сприяє розвитку численної мікрофлори. Однак кишковий епітелій і потужна лімфатична система кишечника, поряд з іншими факторами імунітету (мурамідазою, фагоцитами, секреторними IgA, протеолітичними, амілолітичними і ліполітичними ферментами), в нормальних умовах забезпечують захист від патогенної флори.
8. Нормальна сапрофітна флора кишок перешкоджає розмноженню патогенних мікроорганізмів, зокрема стрептококів і стафілококів.
9. Подразнючі речовини нерідко знешкоджуються і вимиваються з тканин за допомогою ексудатів. Ексудатом можуть вимиватися бактерії і токсини, що викликають в даній області запальну реакцію.
10. Утворення грануляційного валу і сполучнотканинної капсули при розвитку запального процесу сприяє ізоляції шкідливого агента.
11. При проникненні патогенного агента у внутрішнє середовище організму через **зовнішні бар'єри** (шкіру і СО) захист організму здійснюється **внутрішніми бар'єрними пристроями**.

### **Внутрішні бар'єри**

Серед внутрішніх бар'єрів виділяють 1) **органи-бар'єри** і 2) **гістогематичні бар'єри**, що розділяють кров і тканини.

## Органи-бар'єри

До органів-бар'єрів відносяться печінка, нирки, селезінка, лімфатичні вузли, плацента.

**Печінка** виконує в організмі бар'єрну функцію завдяки:

- ❖ системі фіксованих макрофагів (клітини Високовича-Купфера),
- ❖ ферментативним властивостями гепатоцитів.

*Бар'єрна функція печінки полягає у наступному:*

1. Знешкодження продуктів метаболізму (шляхом утворення парних глюкуронових і ефірно-сірчаних кислот, що виводяться потім через нирковий фільтр).
2. Нейтралізація кислот і основ.
3. Знешкодження багатьох токсичних продуктів (в тому числі мікробного походження), обумовлене наявністю в печінці макрофагальних елементів.
4. Затримка важких металів, отрут, бактерій, які можуть виводитися в кишечник разом із жовчю.
5. Бактерицидні властивості жовчі сприяють елімінації інфекційних агентів.
6. Численні функції печінки необхідні для підтримки нормальної діяльності інших систем, в тому числі імунологічно компетентної тканини.

**Нирки** виконують функцію бар'єра, що захищає організм від дії хімічних речовин і продуктів обміну.

*Бар'єрна функція нирок полягає у наступному:*

1. Знешкодження деяких продуктів обміну, за рахунок утворення нешкідливої гіпурової кислоти з бензойною кислотою і глікоколом (у деяких видів тварин).
2. Участь у процесах дезамінування.
3. Виведення із сечею багатьох токсичних продуктів, особливо в умовах патології, коли в сечі з'являються мікробні токсини і навіть деякі інфекційні агенти (в клінічних умовах з метою дезінтоксикації використовується «форсований діурез»).

**Селезінка** і лімфатичні вузли забезпечують бар'єрну функцію завдяки наявності клітин системи мононуклеарних фагоцитів.

При вагітності **плацента** виконує деякі бар'єрні функції щодо ряду інфекційних агентів, хімічних речовин і продуктів обміну, оберігаючи тим самим плід від дії патогенних факторів.

### Гістогематичні бар'єри

До гістогематичних бар'єрів можуть бути віднесені всі без винятку бар'єрні утворення між кров'ю і органами.

Функціональна характеристика бар'єрів залежить від біологічних і морфологічних особливостей окремих органів і тканин. Особливістю кожного внутрішнього бар'єру є його виборча (селективна) проникність.

В даний час виділяють декілька гістогематичних бар'єрів:

- 1) **Неспеціалізований гістогематичний бар'єр** (власне гістогематичні бар'єр) – бар'єр між кров'ю і позаклітинної рідиною.
- 2) **Спеціалізовані гістогематичні бар'єри** – бар'єри між кров'ю і тканинами органів:
  - гематоенцефалічний бар'єр – бар'єр між кров'ю і тканинами мозку;
  - плацентарний бар'єр – бар'єр між кров'ю матері і організмом плода;
  - офтальмічний бар'єр – бар'єр між кров'ю і тканинами й рідинами очей і т.і.

**1. Неспеціалізований гістогематичний бар'єр** – кровеносні капіляри судин, стінка яких складається з ендотелію і базальної мембрани (що складається з волокон колагену і глікозаміногліканів). Стінки капілярів розмежовують плазму крові (приблизно 3,5 л) і міжклітинну (інтерстиціальну) рідину (приблизно 10,5 л).

Кровеносні капіляри є основним структурним елементом внутрішніх бар'єрів. Ендотелій капілярів, як і базальна мембрана в різних органах, має характерні для кожного органу морфологічні особливості. Вони є морфологічною основою вибіркової проникності бар'єрів.

Відмінності в механізмах здійснення бар'єрної функції залежать від структурних особливостей *основної речовини* (неклітинних утворень, що заповнюють простір між клітинами). Основна речовина утворює мембрани, що огортає макромолекули фібрилярних білків, оформлених у вигляді протофібрил, що становить опорний остов волокнистих структур. Безпосередньо під ендотелієм розташовується *базальна мембрана* капілярів, до складу якої входить велика кількість нейтральних мукополісахаридів. Базальна мембрана, основна аморфна речовина і волокна складають бар'єрний механізм, в якому головною реактивною і лабільною ланкою є основна речовина.

**2. Спеціалізовані гістогематичні бар'єри** – гематоенцефалічний, гематоофтальмічний, гематотиреоїдний, гематокохлеарний, гематоплевральний, гематосиновіальний, гематотестикулярний, гематофолікулярний, плацентарний та ін.

*В основі бар'єрної функції лежать наступні механізми:*

- Діаліз.
- Ультрафільтрація.
- Осмос.
- Метаболічна активність клітин, що входять в структуру бар'єру.

Інтенсивність транспорту через бар'єр залежить від потреби органу, стану гемодинаміки, нервових і гуморальних впливів, різних впливів внутрішнього і зовнішнього середовища.

Функціональний стан гістогематичних бар'єрів може змінитися при зміні сну і неспання, голодуванні, перевтомі, травмі, впливі хімічних речовин (в тому числі, лікарських), ультразвуку, електромагнітних хвиль і променевої енергії.

Проникність гістогематичних бар'єрів змінюється при патологічних процесах. Підвищення проникності збільшує чутливість органів до інтоксикації і отрут, підсилює пухлинний ріст. З порушенням бар'єрної функції пов'язується можливість аутоімунного ушкодження органів і тканин.

**Бар'єри ізольованого типу** оберігають паренхіматозні клітини від контакту з сироватковими і ксеногенними білками. *Механізми обмеження:*

- ✓ Мікроструктура судинної стінки, через яку білки майже не проникають – судини гематоенцефалічного бар'єру, великі артерії, аорта, судини м'язового типу (артеріоли).
- ✓ Функціонування допоміжних клітин органу, які навіть при наявності проникності судин для білків ізольовують паренхіматозні клітини на шляхах позасудинного транспорту білків (гематоенцефалічний, гематонейрональний, гематотестикулярний, гематоофтальмічний).

**Бар'єри частково ізольованого типу** забезпечують проникнення сироваткових і ксеногенних білків із судин в інтерстицій (судинні сплетіння шлуночків ГМ, кінцеві часточки слинних залоз, жовчні капіляри печінки, сітчаста і клубочкова зони наднирників).

**Бар'єри неізольованого типу** проникні для сироваткових і ксеногенних білків відповідно до коефіцієнта проникності, концентрації і видової специфічності (кардіоміоцити, волокна скелетних м'язів, мозкову речовину надниркових залоз, адипоцити).

**Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ)** – це сукупність фізіологічних механізмів і відповідних анатомічних утворень (рис. 4) в центральній нервовій системі (ЦНС), що беруть участь в регулюванні складу цереброспінальної рідини (ЦСР).

Гематоенцефалічний бар'єр регулює проникнення з крові в мозок БАР, метаболітів, хімічних речовин, які впливають на чутливі структури мозку, перешкоджає надходженню в мозок чужорідних речовин, мікроорганізмів, токсинів.

В уявленнях про ГЕБ в якості основних положень підкреслюється наступне:

1. Проникнення речовин в мозок здійснюється головним чином не через лікворний шлях, а через кровоносну систему на рівні *капіляр-нервова клітина*.
2. ГЕБ є в більшій мірі не анатомічним утворенням, а функціональним поняттям, що характеризує певний фізіологічний механізм. Як будь-який існуючий в організмі фізіологічний механізм, ГЕБ знаходиться під регулюючим впливом нервової та гуморальної систем;
3. Серед головних факторів, які впливають на ГЕБ головним є рівень діяльності і метаболізму нервової тканини.

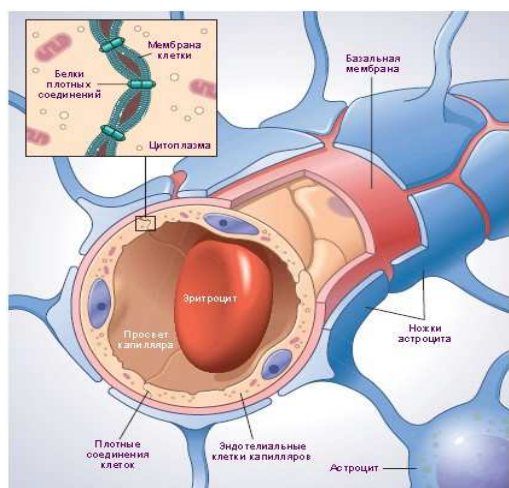


Рис. 4. Функціональна схема гематоенцефалічного бар'єру.

Основною функцією, що характеризує ГЕБ, є проникність клітинної стінки. Необхідний рівень фізіологічної проникності, адекватний функціональному стану організму, обумовлює динаміку надходження в нервові клітини мозку фізіологічно активних речовин.

Проникність ГЕБ залежить від 1) функціонального стану організму, 2) вмісту в крові медіаторів, гормонів, іонів. Підвищення їх концентрації в крові призводить до зниження проникності ГЕБ для цих речовин.

Функціональна схема ГЕБ включає в себе поряд з гістогематичним бар'єром (ГГБ) нейроглию і систему лікворних просторів. ГГБ має подвійну функцію: *регуляторну та захисну*.

*Регуляторна функція* забезпечує відносну сталість фізичних і фізико-хімічних властивостей, хімічного складу, фізіологічної активності міжклітинного середовища органу в залежності від його функціонального стану.

*Захисна функція* ГГБ полягає в захисті органів від надходження чужорідних або токсичних речовин ендо- та екзогенної природи.

### Гістологічна структура ГЕБ:

Провідним компонентом ГЕБ, що забезпечує його функції, є стінка капіляра *мозку*.

*Механізми проникнення речовини в клітини мозку:*

- ✓ через цереброспінальну рідину, яка служить проміжною ланкою між кров'ю і нервової або гліальною кліткою, яка виконує живильну функцію (так званий лікворний шлях);
- ✓ через стінку капіляра.

У дорослому організмі основним шляхом руху речовини в нервові клітини є гематогенний (через стінки капілярів); лікворний шлях стає допоміжним, додатковим.

Морфологічним субстратом ГЕБ є анатомічні елементи, розташовані між кров'ю і нервовими клітинами (так звані міжендотеліальні контакти, що охоплюють клітину у вигляді тісного кільця і перешкоджають проникненню речовин із капілярів). Відростки гліальних клітин (кінцеві ніжки *астроцитів*), що оточують капіляр, стягують його стінку, що зменшує фільтраційну поверхню капіляра, перешкоджає дифузії макромолекул. Згідно з іншими уявленнями, гліальні відростки є каналами, здатними вибірково екстрагувати з кровотоку речовини, необхідні для живлення нервових клітин, і повертати в кров продукти їх обміну. Важливе значення у функції ГЕБ надається так званому *ферментному бар'єру*. У стінках мікросудин мозку, сполучнотканинній стромі, що оточує їх, а також в судинному сплетінні виявлені ферменти, що сприяють нейтралізації і руйнуванню речовин, які надходять з крові. Розподіл цих ферментів неоднаковий в капілярах різних структур мозку, їх активність змінюється з віком, в умовах патології.

### Функціонування ГЕБ:

*Процеси, що лежать в основі функціонування ГЕБ:*

- ✓ Діаліз.
- ✓ Ультрафільтрація.

- ✓ Осмос.
- ✓ Зміна електричних властивостей.
- ✓ Розчинність в ліпідах.
- ✓ Тканинна спорідненість.
- ✓ Метаболічна активність клітинних елементів.

Важливе значення в функціонуванні надається ферментному бар'єру. Наприклад, в стінках мікросудин мозку й навколишньої їх сполучнотканиної строми (ГЕБ) виявлена висока активність ферментів холінестерази, карбоангідрази, ДОФА-декарбоксилази та ін. Ці ферменти, розщеплюючи деякі БАР, перешкоджають їх проникненню в мозок.

Водорозчинні молекули не можуть вільно дифундувати між кров'ю і цереброспінальною рідиною (ЦСР) через непроникних жорстко пов'язаних з'єднань між епітеліальними клітинами судинних сплетінь, натомість епітеліальні клітини переносять певні молекули з одного боку бар'єру на інший. Як тільки молекули потрапляють в ЦСР, вони дифундують через «протікаючий» епітеліальний шар і досягають інтерстиціальної рідини, що оточує нейрони і гліальні клітини. Епітеліальні клітини переносять певні молекули з капілярів всередину шлуночків ГМ.

### **Проникність і регуляція ГЕБ**

ГЕБ розглядають як саморегульовану системи, стан якої залежить від потреб нервових клітин і рівня метаболічних процесів не тільки в самому мозку, але і в інших органах і тканинах.

Проникність ГЕБ неоднакова в різних відділах мозку, селективна для різних речовин і регулюється нервовими і гуморальними механізмами.

Важлива роль в нейрогуморальній регуляції функцій ГЕБ належить зміні інтенсивності метаболічних процесів в тканини мозку, що доводиться пригнічую чим впливом інгібіторів метаболічних процесів на швидкість транспорту амінокислот в мозок і стимуляцією їх поглинання субстратами окислення. Регуляція функцій ГЕБ здійснюється вищими відділами ЦНС і гуморальними факторами. Значна роль в регуляції відводиться гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовій системі.

Проникнення в мозок в області гіпоталамуса, де ГЕБ «прорваний», різних патологічних агентів супроводжується різноманітною симптоматикою *порушень* ВНС.

Є численні докази зниження захисної функції ГЕБ під впливом *алкоголю*, в умовах *емоційного стресу, перегрівання та переохолодження* організму, впливу *іонізуючого випромінювання*.

ГЕБ – це система захисту мозку від зовнішніх факторів. При *травмах, патологічних процесах* він може порушуватися. Крім того, у деяких мікробів виробилися високоспеціалізовані механізми (поки маловивчені) для подолання цього бар'єру. Відомо що віруси сказу і віруси простого герпесу (у людини) і реовірус (у експериментальних тварин) потрапляють у ЦНС, пересуваючись по нервах, а інкапсульовані бактерії і гриби мають поверхневі компоненти, що дозволяють їм проходити через ГЕБ.

Таким чином, механізми подолання ГЕБ високоспеціалізовані. Так, вони є лише у певних серотипів збудників, здатних викликати *менінгіт*. Менінгіт новонароджених, наприклад, викликають тільки ті *Streptococcus agalactiae*, які відносяться до серотипу III. Інші серотипи теж патогенні, але викликають інфекційні процеси поза ЦНС. Така вибірковість, мабуть, визначається просторовою структурою капсульного полісахариду серотипу III, так як капсульні полісахариди інших серотипів містять ті ж компоненти, але мають іншу просторову структуру.

ГЕБ працює як селективний фільтр, що пропускає в ЦСР одні речовини і не пропускає інші, які можуть циркулювати в крові, але є чужими для мозкової тканини. Так, не проходять через ГЕБ адреналін, норадреналін, ацетілхолін, дофамін, серотонін, гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), пеніцилін, стрептоміцин. Білірубін завжди знаходиться в крові, але ніколи, навіть при жовтяниці, він не проходить в мозок, залишаючи незабарвлену лише нервову тканину.

**Гематоплацентарний бар'єр** регулює надходження з крові матері до плода і назад різних речовин, у тому числі і лікарських засобів.

У функціональному, але не морфологічному відношенні, плацентарний бар'єр схожий з гематоенцефалічним, але відрізняється від нього тим, що бере участь в обміні речовин двох організмів.



мів, що мають істотну самостійність. Морфологічною основою плацентарного бар'єру є *епітеліальний покрив ворсинок плаценти*, що контактує з епітеліоцитами розташованих в них капілярів.

**Гематофолікулярний бар'єр** формують клітини внутрішньої теки фолікула, що зріє і фолікулярний епітелій. Трофічні потреби дозріваючої яйцеклітини забезпечуються клітинами гранульоми, оскільки прямого контакту між фолікулярною рідиною і яйцеклітиною не існує. Фолікули, які піддаються атрезії, не мають гематофолікулярного бар'єру.

**Гематотестикулярний бар'єр** формують стінки судин, що мають суцільний ендотелій, власна оболонка сім'яних каналців, клітини Сертолі, інтерстицій і білкова оболонка яєчок. Ці структури забезпечують високу вибірковість проникнення речовин всередину насінневих каналців й ізолюють сперматогенний епітелій від імунного апарату власного організму. При пошкодженні гематотестикулярного бар'єру (травма, дія підвищеної температури, інфекції – вірусний паротит, туберкульоз) утворюються авто-Аг, які індукують синтез відповідних авто-Ат, що викликають пошкодження клітин яєчок і сперматогенез.

**Пошкодження і порушення функції бар'єрів передують розвитку будь-якого патологічного процесу.** Для патогенезу захворювання має значення не тільки спосіб впливу патогенного чинника і обсяг ушкодження, а й здатність різних бар'єрів, локалізованих в межах інтактних тканин, брати участь у розвитку захисних і компенсаторних реакцій.

## Порушення фагоцитозу і система мононуклеарних фагоцитів

**Фагоцитоз** (від грец. *phago* - пожураю і *cytos* - клітина) – процес поглинання і перетравлення мікробів і тваринних клітин різними сполучнотканинними клітинами – фагоцитами.

Вчення про фагоцитоз створив видатний вчений-ембріолог, зоолог і патолог І.І. Мечников, якого слід вважати першим у вченні не тільки про фагоцитоз, але і про імунітет. В 1908 році він отримав **Нобелівську премію з фізіології** за створення клітинної теорії імунітету.

Фагоцитоз є важливою ланкою неспецифічної резистентності організму. Він забезпечує розвиток преімунної та імунної відповідей, усуває з кровотоку імунні комплекси, попереджаючи імунокомплексні хвороби. В ході фагоцитозу його виконавцями реалізується складний комплекс захисно-приспосувальних механізмів, які включають не тільки цитотоксичну або бактерицидну дію на об'єкт фагоцитозу, але і секрецію медіаторів запалення (екзоцитоз), активацію енергетичного метаболізму фагоцити.

Клітини, що мають здатністю здійснювати фагоцитоз, отримали назву **фагоцитів**. Процес фагоцитозу здійснюється за участю наступних клітин:

1. *Поліморфноядерні фагоцити* (в основному нейтрофіли).
2. *Система мононуклеарних фагоцитів*. У цю систему входять моноцити і клітини, які є їхніми похідними:
  - ✓ макрофаги сполучної тканини,
  - ✓ клітини Купфера в печінці,
  - ✓ альвеолярні макрофаги легень,
  - ✓ макрофаги ЧКМ,
  - ✓ вільні і фіксовані макрофаги селезінки,
  - ✓ макрофаги серозних порожнин,
  - ✓ остеокласти,
  - ✓ мікрогліальні клітини ЦНС.
3. Здатність до фагоцитозу властива *еозинофілам і базофілам*, але для них цей вид діяльності не є основним.
4. У фагоцитозі можуть брати участь *тромбоцити*.
5. До фагоцитозу здатні деякі *пролімфоцити*, але зрілі лімфоїдні клітини фагоцитами не є.
6. Епізодично можуть фагоцитувати й інші клітини, що не належать до системи крові – *нервові і епітеліальні* (не є професійними фагоцитами).

Розрізняють фагоцити *рухливі і фіксовані*.

**Рухливі фагоцити.** Лейкоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, моноцити). Гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли) мікрофагами, моноцити – рухливими макрофагами.

**Фіксовані фагоцити.** Тканинні макрофаги. Походять з моноцитів крові, мігруючих в тканини.

### «Професійні» фагоцити

Моноцити і тканинні макрофаги відносять до «професійних» фагоцитів, тобто до системи мононуклеарних фагоцитів (колишня назва – ретикулоендотеліальна система). Ці клітини характеризуються високою здатністю до фагоцитозу і піноцитозу. На їх мембранах є рецептори для фіксації Аг, завдяки чому вони здатні здійснювати імунний фагоцитоз як з фіксацією комплекменту, так і без нього.

Таблиця 1. Розподіл і варіанти фенотипів «професійних» фагоцитів

«Професійні» фагоцити	
Основне розташування	Варіанти фенотипів
Кров	Нейтрофіли, моноцити
Кістковий мозок	Макрофаги, моноцити, синусоїдні клітини, обкладувальні клітини
Кісткова тканина	Остеокласти
Кишечник і кишкові бляшки Пейера	Макрофаги
Сполучна тканина	Гістіоцити, макрофаги, моноцити, дендритні клітини
Печінка	Клітини Купфера, моноцити
Легені	Макрофаги, моноцити, тканинні базофіли, дендритні клітини
Лімфатична тканина	Вільні і фіксовані моноцити, дендритні клітини
Нервова тканина	Клітини мікроглії (CD4 <sup>+</sup> )
Селезінка	Вільні і фіксовані макрофаги, моноцити, синусоїдні клітини
Тимус	Вільні і фіксовані макрофаги і моноцити
Шкіра	Постійні клітини Лангерганса, інші дендритні клітини, макрофаги, тканинні базофіли

Процес утворення гранулоцитів: уніпотентна материнська клітина зазнає перші перетворення і перетворюється в мієлобласт з майже круглим ядром, а потім ділиться на мієлоцити, з власними ознаками, які приводять до утворення базофілів, нейтрофілів й еозинофілів (рис. 5).

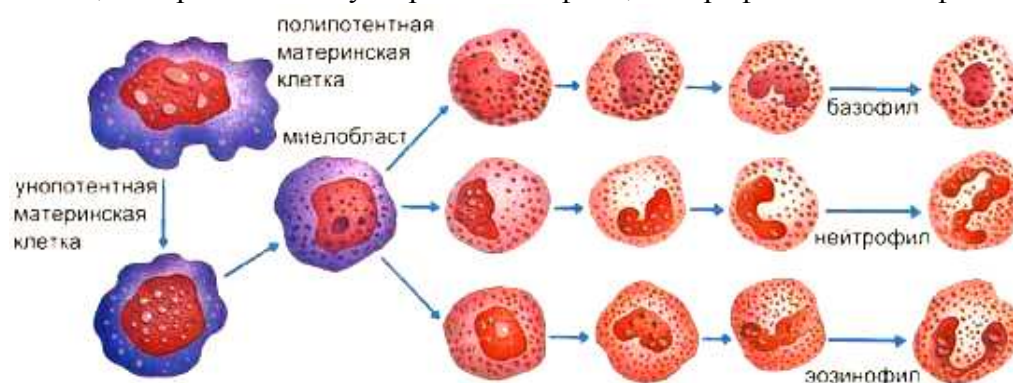


Рис. 5. Схема утворення гранулоцитів

### Нейтрофіли

Нейтрофіли зазвичай знаходяться в кровоносному руслі і є найбільш поширеним типом фагоцитів, вони складають 50-60% від усіх циркулюючих в крові білих кров'яних клітин.

Один літр крові дорослої людини в нормі містить близько 2,5-7,5 мільярдів. Діаметр близько 10 мкм, живуть 5 днів. Як тільки надходить відповідний сигнал, протягом приблизно 30 хв. виходять з крові і досягають зони інфекції. Вони здатні швидко поглинати чужорідний матеріал. Нейтрофіли не повертаються в кров; вони перетворюються в клітини гною і гинуть. Зрілі нейтрофіли менше, ніж моноцити, і мають сегментовані ядра з декількома секціями; кожна секція з'єдну-

ється з хроматиновими нитками (нейтрофіл може мати 2-5 сегментів). Зазвичай нейтрофіли не виходять з ЧКМ до настання зрілості, але при інфекції вивільняються в кров попередники нейтрофілів – *мієлоцити* і *промієлоцити*.



Рис. 6.

Сегментоядерний нейтрофіл (в центрі) в оточенні еритроцитів; в цитоплазмі видно внутрішньоклітинні гранули (мікрофотографія).

Внутрішньоклітинні гранули нейтрофілів людини руйнують білки і мають бактерицидні властивості. Нейтрофіли здатні виділяти продукти, які стимулюють моноцити і макрофаги, підсилюють фагоцитоз і утворення реактивних форм  $O_2$ , беручи участь таким чином у внутрішньоклітинному знищенні. Речовини з первинних гранул нейтрофілів стимулюють фагоцитоз бактерій, покритих IgG.

### **Дендритні клітини**

Дендритні клітини – спеціалізовані антиген-презентуючі клітини, у яких є довгі відростки, які називаються дендритами, що допомагають поглинати мікроби та інші патогени.

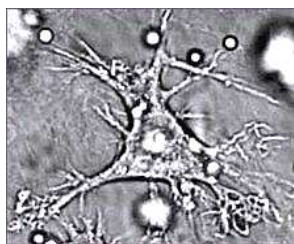


Рис. 7. Дендритна клітина

Дендритні клітини знаходяться у тканинах, які контактують з навколишнім середовищем, в основному в шкірі, внутрішній оболонці носа, легень, шлунка і кишечника. Після активації, вони дозрівають і мігрують в лімфатичні тканини, де взаємодіють з Т- і В-лімфоцитами для виникнення і організації набутої імунної відповіді. Зрілі дендритні клітини активують Т-хелпери і Т-кілери. Активовані Т-хелпери взаємодіють з макрофагами і В-лімфоцитами щоб, в свою чергу, активувати їх. Крім того, дендритні клітини здатні впливати на виникнення того чи іншого типу імунної відповіді; коли вони переміщуються в лімфатичні зони, вони здатні активувати Т-лімфоцити, що знаходяться там, які потім диференціюють в Т-кілери і Т-хелпери.

### **Тканинні базофіли (мастоцити, лаброцити, опасисті клітини)**

Тканинні базофіли мають Толл-подібні рецептори, які взаємодіють з дендритними клітинами, Т- і В-лімфоцитами. Тканинні базофіли виділяють МНС молекули класу II і можуть брати участь в презентації Ag; проте це ще не достатньо вивчене. Тканинні базофіли здатні поглинати, вбивати грамнегативні бактерії і обробляти їх Ag. Вони спеціалізуються на обробці фібрилярних білків на поверхні бактерій, які беруть участь в прикріпленні до тканин. Крім цих функцій, Тканинні базофіли утворюють цитокіни, які запускають реакцію запалення. Це важлива складова знищення мікробів, тому що цитокіни привертають більше фагоцитів до зони інфекції.

### **«Непрофесійні» фагоцити**

Клітини, що гинуть, і чужорідні організми поглинаються клітинами, відмінними від «професійних» фагоцитів. До таких клітин відносять *епітеліальні*, *ендотеліальні*, паренхіматозні клітини і *фібробласти* (табл. 2). Це «непрофесійними» фагоцити та на відміну від «професійних» фагоцитів, фагоцитоз для них не основна функція. Фібробласти, наприклад, які можуть фагоцитувати колаген в процесі ремоделювання шрамів, також здатні частково поглинати чужорідні частинки.

Таблиця 2. Розташування і варіанти фенотипів «непрофесійних» фагоцитів

«Непрофесійні» фагоцити	
Основне розташування	Варіанти фенотипів
Кров, лімфа і ЛВ	Лімфоцити
Кров, лімфа і ЛВ	Природні кілери і великі гранулярні лімфоцити
Шкіра	Епітеліоцити
Кровоносні судини	Ендотеліоцити
Сполучна тканина	Фібробласти
Кров	Еритроцити

«Непрофесійні» фагоцити більш обмежені, ніж «професійні», щодо часток, які вони можуть поглинути. Це пов'язане з відсутністю у них ефективних фагоцитарних рецепторів, зокрема *опсонинів*. Більшість з них не утворюють реактивні  $O_2$ -вмісні молекули для фагоцитозу.

### **Функції, притаманні клітинам-фагоцитам:**

1. **Міграція** - здатність до безладного переміщення в просторі.
2. **Хемотаксис** - здатність до спрямованого переміщення в просторі.
3. **Адгезивність** - здатність прилипати до певних субстратів і затримуватися на них.
4. **Ендоцитоз** - здатність захоплювати і поглинати тверді частинки і краплі рідини.
5. **Бактерицидність** - здатність вбивати і перетравлювати бактерії.
6. **Секреція** - здатність виділяти речовини в навколишню тканину.

### **Механізми порушення фагоцитозу та їх наслідки**

Порушення процесу фагоцитозу може бути результатом порушення процесів, які протікають в самих фагоцитах, або бути результатом порушення процесів опсонізації. У ряді випадків самі об'єкти фагоцитозу роблять процес фагоцитозу неможливим.

1. **Порушення власне системи фагоцитів.** Ці порушення можуть бути пов'язані:
  - ✓ з порушенням рухливості фагоцитів (має місце при синдромі «ледачих лейкоцитів», порушення енергозабезпечення клітин, при синдромі Чедіака-Хігасі),
  - ✓ з порушенням адгезивності фагоцитів (має місце при вродженій чи набутій патології рецепторів фагоцитів до Ig і компонентів комплементу, при порушенні адгезивного глікопротеїду мембран),
  - ✓ з порушенням ендоцитозу (має місце при тих же синдромах, що і порушення рухливості фагоцитів),
  - ✓ з порушенням бактерицидних властивостей, що може бути пов'язано з патологією лізосом або недостатністю їх ферментів (має місце незавершений фагоцитоз).
2. **Порушення систем опсонізації.** Має місце при нестачі речовин, які виконують функцію опсонинів. Це спостерігається при імунodefіцитах, порушеннях системи комплементу і т.д.
3. **Порушення фагоцитозу, пов'язані з об'єктом фагоцитозу.** Ряд об'єктів фагоцитозу (наприклад, мікобактерії туберкульозу, частинки пилу) не можуть бути переварені фагоцитами внаслідок наявності у цих об'єктів захисних механізмів проти систем фагоцитів (у мікобактерії туберкульозу), або внаслідок відсутності у фагоцитів відповідних механізмів знешкодження (для частинок пилу). В результаті неможливості їх впоратися з цими патогенними агентами, вони починають викидати лізосомальні ферменти в осередок перебування патогенних агентів, що призводить до розвитку хронічного запалення, стимуляції фібробластів і розвитку склерозу.

### **Система фагоцитів і хвороби, пов'язані з порушеннями її функцій**

#### **Порушення хемотаксису фагоцитів**

Порушення рухливості фагоцитів виявлені у багатьох хворих при рецидивуючих важких інфекціях. Це може бути результатом дефекту самих клітин, присутності в крові інгібіторів хемота-

кисису або недостатності його чинників (див. нижче). У деяких хворих в основі нейтропенії можуть лежати порушення рухливості нейтрофілів. При т.з. синдромі «ледачих лейкоцитів» в ЧКМ присутні незмінні нейтрофіли, проте їх довільна міграція і хемотаксис знижені. Вірогідно, дефект полягає у порушенні здатності мігрувати з ЧКМ в судинне русло.

#### **Причини порушення хемотаксису:**

##### **1. Клітинні дефекти**

- ✓ Синдром Чедіака-Хігасі.
- ✓ Пангіпогаммаглобулінемія.
- ✓ Нейтропенія.
- ✓ IgE-гіперімуноглобулінемія (синдром Джоба).
- ✓ IgA-гіперімуноглобулінемія.
- ✓ Хронічна ниркова недостатність.
- ✓ Ентеропатичний акродерматит.
- ✓ Лейкоз.
- ✓ Синдром Картагенера.
- ✓ Синдром Швахмана.
- ✓ Іхтіоз.
- ✓ Синдром Дауна (трисомія 21).
- ✓ Кір.
- ✓ Важкий перебіг екземи на тлі інфекцій.

##### **2. Циркуючі інгібітори**

- ✓ Синдром Віскотта-Олдріча.
- ✓ Ревматоїдний артрит.
- ✓ Хвороба Ходжкіна (лімфогранулематоз).
- ✓ IgA-міелома.
- ✓ Хронічний кандидоз шкіри і СО.
- ✓ Періодонтит.
- ✓ Трансплантат кісткового мозку.
- ✓ Цироз печінки.

##### **3. Недостатня продукція хемотаксичних факторів**

- ✓ Відсутність компонента С5 комплементу.
- ✓ Аномалія фактору Хагемана.
- ✓ Системний червоний вовчак.
- ✓ Порушення активації компонента С3 комплементу.
- ✓ Недостатність Ig.

#### **1. Порушення хемотаксису, обумовлене клітинними дефектами**

У новонароджених реакція нейтрофілів на хемотаксичні стимули знижена і, крім того, вони відрізняються меншою здатністю змінювати форму в порівнянні з нейтрофілами дітей більш старшого віку. Ці дефекти разом з обмеженим резервом цих клітин в ЧКМ можуть мати відношення до зниження стійкості організму до інфекцій.

**Синдром Джоба (синдром гіперімуноглобулінемії E).** Захворювання пов'язане з порушенням хемотаксису нейтрофілів, підвищеним вивільненням (під впливом гіперпродукції IgE) із стовбурових клітин гістаміну, який блокує розвиток запалення і хемотаксис нейтрофілів. Головний дефект при цій патології полягає у нездатності Th1-клітин продукувати  $\gamma$ -інтерферон (ІФ) і пов'язаної з цим підвищеною функцією Th2-клітин, а також гіперпродукцією IgE, що обумовлює атиповий перебіг запалення.

Характерні: розвиток холодних (через відсутність нормальної запальної реакції) абсцесів шкіри і підшкірної клітковини, ЛВ, повторні гнійні отити з холодним перебігом. Часто у хворих спостерігається хронічна екзема. Особливу небезпеку становлять важкі епізоди гострих пневмоній, в т.ч. деструктивних, абсцеси печінки. Для дітей з цим синдромом характерними ознаками є диспластичні риси обличчя, спонтанні переломи трубчастих кісток.

При лабораторному обстеженні у хворих виявляється порушення хемотаксису нейтрофілів, підвищений рівень IgE (1000 МО / мл), знижена продукція Т-лімфоцитами  $\gamma$ -ІФ, підвищена концентрація в крові гістаміну (75-100 мкг/л).

Патогенетична імунокорекція не розроблена. Лікування зводиться до попередження та усунення клінічних проявів захворювання, головним чином інфекційних. Хворі потребують постійної (довічної) антимікробної і протигрибкової терапії. Також показано застосування індукторів ІФ.



Рис. 14. Синдром Джоба



Рис. 15. Синдром Чедіака-Хігасі

**Синдром Чедіака-Хігасі.** Аутосомно-рецесивне захворювання. Розвиток інфекцій пов'язано з порушенням хемотаксису і втратою перетравлює здібності нейтрофілів у результаті порушення механізму вивільнення лізосомних ферментів у фагосоми (фаголізосоми). Нейтрофіли таких хворих характеризуються наявністю гігантських гранул (лізосом).

Характерний розвиток важких рецидивуючих піогенних інфекцій шкіри (абсцеси шкіри і підшкірної клітковини), органів дихання (бронхіти, пневмонії, лімфаденопатії), викликаних найчастіше стрептококами і стафілококами, що супроводжується інфільтрацією тканини лімфоїдними клітинами. Для хворих також характерний частковий альбінізм очей і шкіри. Виявляється порушення хемотаксису і перетравлюючої здібності нейтрофілів на тлі нормального вмісту і функції Т- і В-лімфоцитів, а також рівня комплементу.

Лікування: симптоматичне з використанням антибіотиків. Корисні високі дози вітаміну С (500 мг/добу). Прогноз несприятливий.

### **Інші порушення рухової функції лейкоцитів**

У хворих з *синдромом нерухомих війок* (Картагенера) порушена функція миготливого епітелію дихальних шляхів. Вони схильні до рецидивуючого синуситу й інфекцій нижніх дихальних шляхів, у них часто виявляється порушення хемотаксичної функції нейтрофілів.

*Хвороба Анкор* (або *дефіцит глікопротеїну 180*) характеризується важкими бактеріальними інфекціями, пов'язаними з порушенням фагоцитозу внаслідок порушення функції прикріплення нейтрофілів. На мембрані нейтрофілів відсутній поверхневий глікопротеїн з молекулярною масою близько 180 г. За допомогою моноклональних Ат вдалося ідентифікувати цей глікопротеїн як рецептор для комплементарних опсонинів. Він має відношення і до процесу прилипання нейтрофілів. При його відсутності вони втрачають здатність прилипати до скла або пластику *in vitro*. Порушення прилипання можуть грати роль в збільшенні числа гранулоцитів в периферичній крові.

*Синдром Швахмана* проявляється недостатністю функції підшлункової залози і метафізарною хондродисплазією. Характерне зниження хемотаксису нейтрофілів і схильність до повторних інфекцій. Порушення хемотаксису відзначаються як у хворих, так і у їх батьків; тобто захворювання може успадковуватися за рецесивним типом.

**Транзиторні порушення рухової функції нейтрофілів** зустрічаються при цілому ряді клінічних станів. Наприклад, їх рухливість зменшується у дітей, хворих на кір, проте після зникнення висипки і поліпшення клінічного стану вона нормалізується. Хемотаксис змінюється у *реципієнтів трансплантатів кісткового мозку* під час реакцій «трансплантат проти господаря». Його транзиторні порушення спостерігаються у хворих з *генералізованими бактеріальними інфекціями*. Хемотаксис знижується при *вираженій білково-енергетичній недостатності*, при якій діти дуже сприйнятливі до бактеріальних, грибових і вірусних інфекцій. Така сприйнятливість пояс-

нюється тим, що у них знижується вироблення Аг, клітинний імунітет, рівні компонентів комплементу і здатність лейкоцитів до внутрішньоклітинного знищення бактерій і грибів.

## **2. Порушення хемотаксису, обумовлені циркулюючими інгібіторами хемотаксису**

Порушення хемотаксису, в основі яких лежать клітинні дефекти, і порушення, викликані циркулюючими інгібіторами, проявляються однотипно, тобто рецидивами інфекцій шкіри і нижніх дихальних шляхів з важким перебігом.

Інгібітором хемотаксису може служити полімерна форма IgA, оскільки циркулюючий інгібітор його було виявлено у деяких хворих з підвищеними рівнями цього класу Ig. Цей Ig по відношенню до нейтрофілів має цитофільну властивість. Інші фактори, присутні в плазмі, також здатні пригнічувати хемотаксис; вони виявлені при різноманітних клінічних станах. Наприклад, у хворих з *синдромом Віскотта-Олдріча* підвищений рівень циркулюючих факторів, що мають лімфоцитарне походження і пригнічують хемотаксис нейтрофілів і моноцитів. У плазмі здорових осіб присутні фізіологічні інгібітори хемотаксису. При деяких хворобах, наприклад при *лімфогранулематозі*, рівень цих білків може підвищуватись. Підвищенням рівнів циркулюючих інгібіторів хемотаксису можна частково пояснити і відсутність гіперчутливості сповільненого типу при таких станах, як *цироз або саркоїдоз*. Циркулюючі інгібітори можуть пригнічувати міграцію моноцитів до місця введення Аг при *проведенні шкірних тестів*, що пояснює відсутність проявів гіперчутливості сповільненого типу, незважаючи на нормальне розпізнавання Аг.

## **3. Порушення хемотаксису, обумовлені недостатністю хемотаксичних факторів**

Порушення процесів хемотаксису може бути результатом відсутності хемотаксичних факторів. Оскільки більшість вивчених факторів є компоненти комплементу, то не дивно, що у хворих, які страждають на *недостатність або порушенням функції комплементу*, порушений і хемотаксис. З цих дефектів слід зазначити *відсутність компонентів C3 і C5 і гіперкатаболізм C3*.

При порушеннях в системі комплементу часто розвиваються важкі інфекції з ураженням багатьох органів і систем, викликані інкапсульованими грампозитивними і грамнегативними бактеріями. Зниження рівня Ig і недостатність компонентів комплементу призводять до порушень хемотаксису в силу того, що Ig беруть участь в утворенні біологічно активних факторів з компонентів комплементу. Плазма хворих із недостатністю C5 має нормальну опсонізуючу активність (оскільки головним джерелом опсонізуючої активності, пов'язаної з комплементом, служить компонент C3), але не має хемотаксичної активності.

### **Порушення бактерицидних властивостей фагоцитів**

Стани, при яких порушується бактерицидна функція лейкоцитів:

- Хронічна гранулематозна хвороба.
- Синдром Чедіака-Хігасі.
- Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ).
- Недостатність мієлопероксидази.
- Білково-енергетична недостатність.
- Недостатність лужної фосфатази лейкоцитів.
- Двучасточкове ядро і відсутність специфічних гранул в нейтрофілах.
- Мієлоїдний лейкоз.
- Синдром Дауна (трисомія 21).
- Великі опіки.
- Генералізовані важкі інфекції.
- Вірусні інфекції.
- Кріоглобулінемія.

**Хронічний гранулематоз.** Розрізняють X-зчеплену форму, яка зустрічається у 70% хворих, і аутосомно-рецесивну форму, яка спостерігається у 30% хворих.

Дефект фагоцитозу, обумовлений порушенням в клітинах кисеньзалежного метаболізму, нездатністю їх генерувати активні форми  $O_2$ . У клітинах хворих спостерігається зниження активності НАДФ-оксидази, відсутність або дефектний цитохром b558. Поряд з цим знижена здатність мононуклеарних клітин виступати в якості антигенпрезентуючих одиниць за рахунок порушення процесингу та презентації Ag.

Захворювання може вперше проявитися як в дитячому віці, так і у дорослих. Одними з перших клінічних симптомів захворювання є поява гнійничкових інфільтратів у шкірі та екзематозний дерматит навколо рота, носа і вух. В подальшому запальні гранульоми і абсцеси виникають в різних органах (найчастіше у легенях), при цьому розвивається гепато- і спленомегалія, збільшуються ЛВ. Поява гранульом пов'язана із нездатністю фагоцитів (поліморфноядерних лейкоцитів і макрофагів) до кілінга і перетравлювання поглинених мікроорганізмів (*St. aureus*, *Serratia*, *Esheri-  
chia*, *Pseudomonas*), що виробляють перекис водню (каталазопозитивних).

У НСТ-тесті нейтрофіли проявляють низьку кисневозалежну метаболічну активність. Кількісний вміст і функціональна активність Т- і В-лімфоцитів, а також рівень комплементу у хворих в межах норми.

Лікування симптоматичне. Хворі потребують постійної (довічної) антибактеріальної терапії, що необхідна навіть в період ремісії інфекційних проявів.



Рис. 16. Хронічний гранулематоз.

**Синдром Чедіака-Хігасі** (див. вище).

**Недостатність мієлопероксидази.** Діагноз вродженої недостатності мієлопероксидази ставлять на підставі повної відсутності пероксидазопозитивних гранул в нейтрофілах і моноцитах, що виявляють при фарбуванні мазків крові на пероксидазу. У еозинофілів вона міститься в звичайних кількостях. Під час фагоцитозу метаболічна реакція цих нейтрофілів відрізняється від такої нейтрофілів хворих на хронічну гранулематозну хворобу; споживання  $O_2$ , окислення  $I^{14}C$  - глюкози, продукція супероксидних аніонів та відновлення нітроблакитного тетразоліа залишаються в межах норми або дещо підвищуються (в нейтрофілах при хронічній гранулематозній хвороби всі ці метаболічні реакції знижені). На початку процесу фагоцитозу в нейтрофілах зменшуються хемілюмінесценція і перетравлювання бактерій. Разом з тим уповільнене знищення бактерій не порушує захист організму проти бактеріальних інфекцій, оскільки хворі з недостатністю мієлопероксидази не більше чутливі до них, ніж здорові. Однак нейтрофіли хворих з природженою відсутністю мієлопероксидази не здатні до внутрішньоклітинного знищення *Candida albicans*; деякі з них тривало страждають кандидозами з важким перебігом.

**Порушення в системі глутатіону.** Ця система відіграє найважливішу роль в процесі знешкодження активних метаболітів  $O_2$ , що в надлишку утворюються під час фагоцитозу. У нейтрофілах хворих з недостатністю глутатіонредуктази в початковій стадії фагоцитозу відзначається нормальне посилення активності окислювального метаболізму, але через кілька хвилин метаболічні процеси раптово припиняються і клітини гинуть. Підтвердженням захисної ролі системи глутатіону послужило виявлення нейтропенії під час інфекції у хворого з недостатністю глутатіон-сінтетази. У лейкоцитах накопичується велика кількість перекису водню, що призводить до їх руйнування і розвитку нейтропенії. Недостатність глутатіонпероксидази іноді зустрічається у хворих на хронічну гранулематозну хворобу, однак у більшості з них активність її не змінюється.



# ЗАВДАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ САМОПІДГОТОВКИ

## Тестові завдання

### **1. Реактивність дітей у віці до 1 року характеризують:**

1. низький запальний потенціал тканин
2. високий рівень реакцій гострої фази запалення
3. схильність до генералізації патологічного процесу
4. відносно високий вміст іону натрію в екстрацелюлярній рідині

відповідь \_\_\_\_\_

### **2. Яке співвідношення між реактивністю і резистентністю під час зимової сплячки?**

1. Реактивність і резистентність знижена
2. Реактивність підвищена, резистентність знижена
3. Реактивність знижена, резистентність підвищена
4. Реактивність і резистентність підвищена
5. Реактивність і резистентність не змінюється

відповідь \_\_\_\_\_

### **3. Які механізми неспецифічної реактивності?**

1. Напряга гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової залозистої системи
2. Функціонування біологічних бар'єрів
3. Підвищення температури тіла
4. Фагоцитоз
5. Зміна частоти серцевих скорочень

відповідь \_\_\_\_\_

### **4. Які показники придатні для оцінки специфічної реактивності організму?**

1. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)
2. Рівень імуноглобулінів крові
3. Швидкість утворення умовних рефлексів
4. Рівень кортикостероїдів крові
5. Реакція бласттрансформації лімфоцитів

відповідь \_\_\_\_\_

### **5. Які фактори впливають на реактивність організму людини?**

1. Вік
2. Стать
3. Хронаксія
4. Запальні захворювання
5. Фактори навколишнього середовища

відповідь \_\_\_\_\_

### **6. Назвіть механізми неспецифічної резистентності, що забезпечують стійкість організму до дії інфекційних агентів?**

1. Ареактивність клітин
2. Біологічні бар'єри
3. Антитіла
4. Фагоцитоз
5. Запалення

відповідь \_\_\_\_\_

### **7. Які з бар'єрних пристосувань відносяться до зовнішніх бар'єрів?**

1. Шкіра
2. Печінка
3. Слизові оболонки
4. Нирки
5. Гематоенцефалічний бар'єр

відповідь \_\_\_\_\_

### **8. Які властивості шкіри мають значення у виконанні захисної функції?**

1. Механічна затримка шкідливих речовин
2. Наявність рецепторів
3. Наявність постійної мікрофлори
4. Наявність волосяного покриву
5. Бактерицидні властивості секретів сальних і потових залоз

відповідь \_\_\_\_\_

### **9. Які властивості СО травного тракту мають значення у виконанні захисної функції?**

1. Бактерицидна дія секретів
2. Наявність рецепторів
3. Всмоктувальна функція
4. Рухові рефлекси
5. Наявність постійної мікрофлори
6. Здатність до знешкодження речовин

відповідь \_\_\_\_\_

### **10. Які фактори знижують здатність тканин протистояти шкідливому впливу?**

1. Нормальний перебіг біохімічних процесів
2. Порушення проникності мембрани
3. Кисневе голодування
4. Перегрівання організму

відповідь \_\_\_\_\_

### **11. У чому полягає бар'єрна роль печінки?**

1. Затримка деяких шкідливих речовин
2. Функція виділення

3. Утворення парних глюкуронових і ефірно-сірчаних кислот
4. Здатність до фагоцитозу
5. Нейтралізація кислот і лугів
6. Утворення гіпурової кислоти
7. Участь у процесах дезамінування

відповідь \_\_\_\_\_

**12. У чому полягає бар'єрна функція плаценти?**

1. Запобігання потрапляння речовин від матері до плода
2. Запобігання потрапляння до плода антитіл
3. Запобігання потрапляння антитіл від плода до матері
4. Запобігання потрапляння мікробів до плода

відповідь \_\_\_\_\_

**13. У чому полягає бар'єрна функція гематоенцефалічного бар'єру?**

1. Непроникність для розчинених речовин

2. Регуляція надходження речовин з крові в ліквор
3. Вибірча проникність

відповідь \_\_\_\_\_

**14. У чому полягає захисна роль нирок?**

1. Утворення парних глюкуронових і ефірно-сірчаних кислот
2. Утворення гіпурової кислоти
3. Здатність до фагоцитозу
4. Функція виділення
5. Участь в процесах дезамінування

відповідь \_\_\_\_\_

**15. Зниження ефективності фагоцитозу спостерігається в умовах:**

1. лейкопенії
2. активації симпатико-адреналової системи
3. активації системи комплементу
4. дефіциту опсонинів

відповідь \_\_\_\_\_

## Тестові завдання Крок-1

1. Неспецифічні фактори захисту порожнини рота від проникнення патогенних мікроорганізмів відіграють важливу роль в загальній системі фізіологічної стійкості організму. Який з компонентів в порожнині рота є найважливішим фактором неспецифічного захисту?

- A. β-лізин
- B. Фагоцитоз
- C. Комплемент
- D. Лізоцим
- E. Пропердин

2. Лікаря-парадонтологу необхідно оцінити у пацієнтки фактори неспецифічної резистентності слини і виділень СО ротової порожнини. Який фактор неспецифічної резистентності слід вивчити в досліджуваному матеріалі в першу чергу?

- A. Комплемент
- B. Секреторний IgA
- C. Лізоцим
- D. Пропердин
- E. Інтерферон

3. У дівчини 15 років в анамнезі - часті гнійні захворювання. У крові - лейкопенія, нейтропенія, порушено утворення лізосом,

незавершений фагоцитоз. Який найбільш ймовірний діагноз?

- A. Хронічний гранулематоз
- B. Дефіцит комплементу
- C. Гіпоплазія тимуса
- D. Синдром Чедіака-Хігасі
- E. Хвороба Альдера

4. При хронічному гранулематозі у хворих сапрофіти викликають важкі захворювання. Які механізми зумовлюють прояви цієї хвороби?

- A. Дефіцит гаммаглобулінів у крові
- B. Порушення фагоцитозу
- C. Відсутність вилочкової залози
- D. Дефіцит за системою Т-лімфоцитів
- E. Порушення в системі комплементу

5. На практичному занятті студенти вивчали забарвлений мазок крові миші з бактеріями, фагоцитованими лейкоцитами. Яка органела завершує перетравлення цих бактерій?

- A. Рибосоми
- B. Апарат Гольджі
- C. Лізосоми
- D. Гранулярна ендоплазматична сітка
- E. Мітохондрії

6. В експерименті певним чином зруй-

новано значну кількість стовбурових клітин ЧКМ. Оновлення яких популяцій клітин в складі пухкої сполучної тканини буде загальмовано?

- A. Фібробласти
- B. Пігментні клітини
- C. Макрофаги
- D. Ліпоцити
- E. Перицити

7. При обстеженні хворих на пародонтит відзначена залежність ступеня ураження тканин пародонта від кількості лізоциму в слині і ясневої рідини. Показник який захисту організму при цьому досліджується?

- A. Неспецифічна резистентність
- B. Аутореактивні

- C. Клітинний імунітет
- D. Толерантність
- E. Гуморальний імунітет

8. У результаті вірусного процесу в підщелепних слинних залозах відбувся значний склероз їх паренхіми і зменшилася продукція біологічно активних гормональних речовин. Через це порушилася регенерація СО ротової порожнини. Причиною цього є недостатній вміст в слині:

- A. Паротину
- B. Тімоцит-трансформуючого фактору
- C. Лізоциму
- D. Фактору росту епітелію
- E. Інсуліноподібного чинника

Ф.І.П. студента	Дата	Оцінка	Підпис викладача

## ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ № 4 \_\_\_\_\_

### Тема: ПОРУШЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ

**Актуальність теми.** Імунологічна реактивність забезпечує відповідь організму на антигенний стимул, вона забезпечує контроль за індивідуальним антигенним складом організму, інактивацію, видалення чужорідних Аг з організму, тобто імунітет. Одним з порушень імунітету є імунодепресивні й імунодефіцитні стани, які суттєво впливають на розвиток і перебіг хвороб.

**Загальна мета** - вміти характеризувати закономірності імунодепресивних та імунодефіцитних станів.

**Для цього необхідно вміти (конкретні цілі):**

1. Визначити імунодепресивні та імунодефіцитні стани
2. Характеризувати різновиди імунодефіцитних станів
3. Визначити причину, механізм розвитку і прояви синдрому набутого імунодефіциту

**Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навички.**

**Вміти:**

1. Характеризувати структуру імунокомпетентної системи (каф. гістології).
2. Пояснити функції окремих клітин імунокомпетентної системи (каф. гістології).

### ПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Поняття про імунітет та імунологічну реактивність.
2. Фізіологічна і патологічна імунологічна реактивність.
3. Специфічні і неспецифічні, клітинні і гуморальні механізми імунологічної реактивності (іmunні реакції).
4. Поняття про імунодефіцитні та імунодепресивні стани.
5. Класифікація імунодефіцитних станів. Особливості окремих видів.
6. Імунодефіцити, пов'язані з порушенням Т-лімфоцитів.
7. Імунодефіцити, пов'язані з порушенням В-лімфоцитів.
8. Комбіновані імунодефіцитні стани.
9. Етіологія, патогенез синдрому набутого імунодефіциту (СНІД).
10. Імунологічна толерантність.
11. Патофізіологічні основи трансплантації органів і тканин.

# ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

## ПОРУШЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ

Біологічне значення системи імунобіологічного нагляду (ІБН) полягає в контролі (нагляді) за індивідуальним і однорідним клітинно-молекулярним складом організму. Виявлення носія чужорідної генетичної або антигенної інформації (молекули, віруси, клітини або їх фрагменти) супроводжується його інактивацією, деструкцією і, як правило, елімінацією. При цьому клітини іменної системи здатні зберігати «пам'ять» про даний агент. Повторний контакт такого агенту з клітинами системи ІБН супроводжується розвитком ефективної відповіді, який формується за участю як специфічних (імунних), так і неспецифічних механізмів захисту (рис. 1).

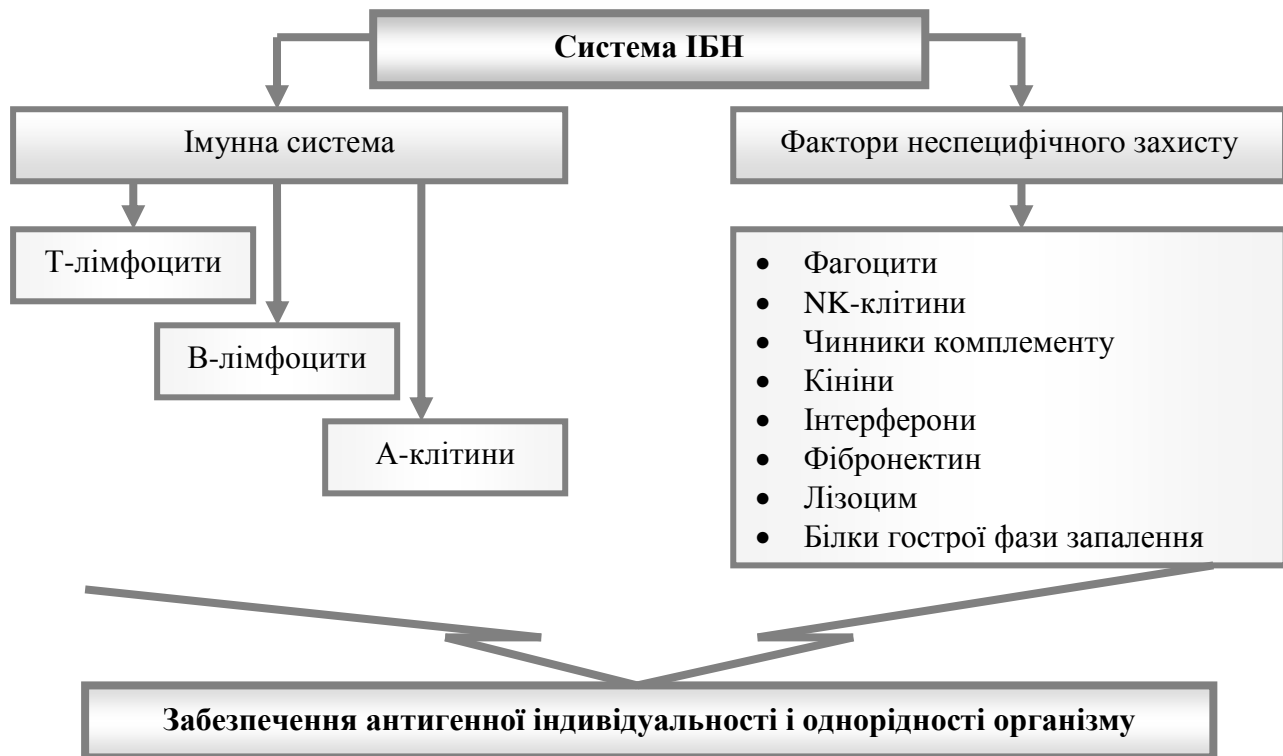


Рис. 1. Структура системи імунобіологічного нагляду організму.

До числа основних у системі уявлень про механізми нагляду за індивідуальним і однорідним антигенному складі організму відносять поняття про 1) *антигени* (Аг), 2) *імунітет*, 3) *імунну систему* і 4) *систему факторів неспецифічного захисту організму*.

### 1. Антигени (Аг)

Ініціальною ланкою процесу формування імунної відповіді є розпізнавання чужорідного агента - *антигену* (Аг) (від скорочення англ. *anti body gene-rators* - «викликають антитіла»).

Антигени – це речовини, здатні при потраплянні в організм викликати імунну відповідь і взаємодіяти з продуктами цієї відповіді (Аг або активованими Т-лімфоцитами). Антигени, як правило, високомолекулярні сполуки.

З огляду на здатність Аг викликати толерантність, імунну або алергічну відповідь їх називають ще толерогенами, імуногенами або алергенами відповідно (рис.2).

У деяких випадках наявність чужорідного для імунної системи Аг супроводжується незначною реакцією організму на нього або навіть відсутністю якої-небудь відповіді. Такий стан називають толерантністю, а Аг, що викликає цей стан, толерогеном.

#### **Види антигенів**

У відповідності зі структурою і походженням антигени поділяють на кілька видів.

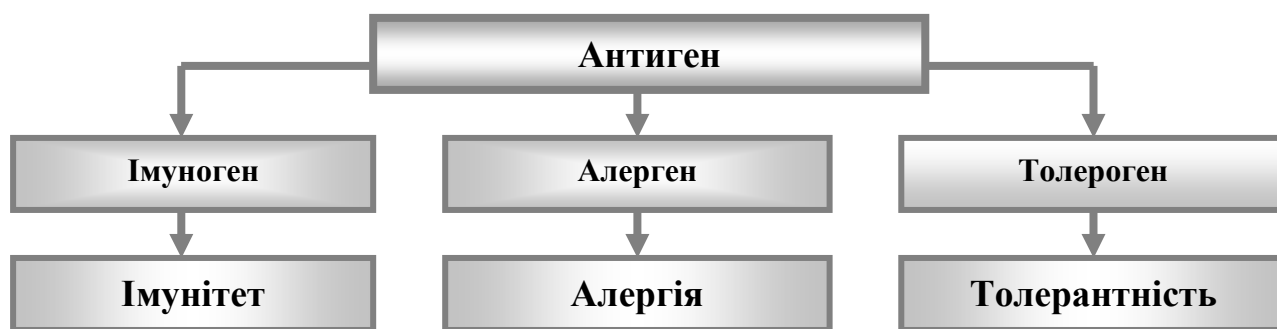


Рис. 2. Потенційні ефекти антигену в організмі

● **Види Аг у залежності від структури:**

- **Білкові Аг** – білки або складні речовини (глікопротеїни, нуклеопропротеїнами, ЛП), що містять амінокислотні послідовності. Молекули цих хімічних сполук можуть нести на своїй *поверхні кілька різних антигенних детермінант*.
- **Небілкові Аг**. Речовини, що не містять білка, називають *гаптенами* (численні моно-, оліго- і полісахариди, ліпіди, гліколіпіди, штучні полімери, неорганічні речовини (сполуки йоду, бром, вісмуту), деякі лікарські засоби. Самі по собі гаптени неімуногенні. Однак після їх приєднання до носія (молекули білка або білковим лігандам клітинних мембран) вони набувають здатність викликати імунну відповідь. Молекула гаптена зазвичай містить *одну антигенну детермінанту*.

● **Види антигенів у залежності від походження:**

- **Екзогенні Аг:**
  - Інфекційні та паразитарні Аг (вірусів, рикетсій, бактерій, грибів, одно- і багатоклітинних паразитів).
  - Неінфекційні Аг (чужорідні білки; білоквмісні з'єднання; Аг і гаптени в складі пилу, харчових продуктів, пилку рослин, ряду лікарських засобів).
- **Ендогенні Аг** (аутоантигени). З'являються при пошкодженні білків і містять білок молекул власних клітин, неклітинних структур і рідин організму, при кон'югації з ними гаптенів, в результаті мутацій, що призводять до синтезу аномальних білків, при збоях імунної системи. Іншими словами, у всіх випадках, коли Аг розпізнається як чужорідний.

## 2. Поняття імунітет в імунології

В імунології термін «імунітет» застосовують в трьох значеннях.

- ✓ Для позначення **стану несприйнятливості організму** до дії носія чужорідної генетичної або антигенної інформації (бактерії, віруси, рикетсії, паразити, гриби, клітини чужорідного трансплантата, пухлини та ін.).
- ✓ Для позначення **реакцій системи ІБН проти Аг**.
- ✓ Для позначення **фізіологічної форми імуногенної реактивності організму**, що спостерігається при контакті клітин імунної системи з генетично або антигенно чужорідною структурою. В результаті ця структура піддається деструкції і, як правило, виводиться з організму.

Таблиця 1. **Види імунітету**

Природжений імунітет	Набутий імунітет
Реакція неспецифічна	Специфічна реакція, прив'язана до чужорідного Аг
Зіткнення з інфекцією призводить до негайної максимальної реакції	Між контактом із інфекцією і максимальною відповіддю латентний період
Клітинні та гуморальні ланки	Клітинні та гуморальні ланки
Не має імунологічної пам'яті	Зіткнення з чужорідним агентом призводить до імунологічної пам'яті
Виявляється практично у всіх форм життя	Виявляється тільки у деяких організмів

### 3. Імунна система

**Імунна система** – комплекс органів і тканин, що містять імунокомпетентні клітини і забезпечує антигенну індивідуальність і однорідність організму шляхом виявлення і, як правило, деструкції та елімінації з нього чужорідного Аг.

Субстратом розвитку імунної відповіді є органи, тканини і клітини, функціонально об'єднані в імунну систему. Імунна система складається з центральних і периферичних органів.

**До центральних (первинних) органів** відносять ЧКМ і виличкову залозу. В них відбувається *антигеннезалежний* розподіл і дозрівання лімфоцитів, які згодом мігрують в периферичні органи імунної системи.

**До периферичних (вторинних) органів** відносять селезінку, лімфатичні вузли (ЛВ), мигдалини, лімфоїдні елементи ряду СО. У цих органах відбуваються як *антигеннезалежна*, так і *антигензалежна* проліферація і диференціювання лімфоцитів. Як правило, зрілі лімфоцити вперше контактують з Аг саме в периферичних лімфоїдних органах.

#### **Імунокомпетентні клітини**

До імунокомпетентних клітин відносяться Т- і В-лімфоцити, НК-клітини і антигенпрезентуючі клітини.

**Т-лімфоцити** розвиваються в тимусі з клітин-попередниць. **В-лімфоцити** диференціюються в печінці плода і ЧКМ дорослого організму. **НК-клітини** утворюються з попередників лімфоїдних клітин у КМ.

Лімфоцити, як й інші лейкоцити, на своїй поверхні експресують велику кількість різних молекул, за якими за допомогою моноклональних антитіл ідентифікують їх належність до конкретної клітинної популяції. Найчастіше з цією метою виявляють *диференціовальні Аг (CD)* (табл. 2), що є специфічними клітинними маркерами. Серед них розрізняють 1) лінійні клітинні маркери, 2) маркери дозрівання і 3) активаційні маркери.

**В-лімфоцити.** Ця підсистема утворена різними клонами В-лімфоцитів. Вони дозрівають у КМ, а також, можливо, в пейерових пляшках, мигдаликах, певних зонах селезінки і ЛВ. В-лімфоцити беруть початок від стовбурових кровотворних клітин КМ.

В-лімфоцити складають ефекторні ланки **гуморальної імунної відповіді**. У мембрани В-лімфоцита присутній рецептор Аг – мономер IgM. З ЧКМ лімфоцити мігрують в тимус-незалежні зони лімфоїдних органів. Тривалість життя більшості В-лімфоцитів не перевищує 10 днів, якщо вони не активуються Аг.

*Зрілі В-лімфоцити (плазматичні клітини)* виробляють *антитіла* – Ig всіх відомих класів (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE).

**Антитіла (Ат)** – це білки (імуноглобуліни – Ig), які синтезуються під впливом Аг і специфічно взаємодіють з ними.

**Т-лімфоцити.** Підсистема Т-лімфоцитів представлена різними клонами Т-лімфоцитів. Їх проліферація і диференціювання відбувається під контролем виличкової залози. Т-клітини, як і В-лімфоцити, розвиваються зі стовбурових клітин ЧКМ. Звідси у вигляді клітин-попередниць Т-лімфоцити потрапляють з кров'ю в тимус, де відбувається їх антигеннезалежне дозрівання.

#### **Основні функції Т-лімфоцитів**

- ✓ Цитотоксичність (кілерних функція) – здатність знищувати (вбивати) клітини, що несуть на своїй поверхні антигени.
- ✓ Кооперативна (Хелперні) функція – здатність забезпечувати взаємодію різних субпопуляцій Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів і макрофагів.
- ✓ Утворення біологічно активних речовин – лімфокінів.
- ✓ Супресорна функція – пригнічення надлишкової імунної відповіді, участь Т-лімфоцитів у формуванні імунологічної толерантності.

Таблиця 2. *Маркерні CD антигени, що застосовуються для ідентифікації типів лейкоцитів*

CD антигени	Типи лейкоцитів, що мають даний рецептор	Примітки
CD1	Тимоцити	Позначення лейкоцитарних антигенів (CD-cluster designation – групове позначення) було рекомендовано ВООЗ для стандартизації цих Аг  Для визначення CD-антигенів використовуються моноклональні Аг з використанням методів проточної цитометрії та імуногістохімії.  <sup>1</sup> У міру накопичення даних з'ясовується, що іноді спостерігається експресія багатьох Аг клітинами інших ліній, наприклад, CD5 також визначається в деяких підтипів В-клітин і при В-клітинній лімфоцитарній лейкемії.
CD2	Т-клітини і NK-клітини (рецептор Е-розеткоутворення)	
CD3	Зрілі Т-клітини (всі Т-клітини)	
CD4	Т-хелпери-індуктори	
CD5	Т-клітини (всі) <sup>1</sup>	
CD8	Т-супресори і кілери	
CD10	Основний антиген гострої лімфобластичної лейкемії, пре-В-клітини	
CD11	Моноцити, гранулоцити, NK-клітини (рецептор до C3b)	
CD15	Моноцити, гранулоцити	
CD20	Більшість В-клітин	
CD24	Молоді форми В-клітин	
CD45	Більшість лейкоцитів (основний Аг лейкоцитів)	
CD57	NK-клітини	
CD68	Моноцити і гістіоцити	
CD75	В-клітини при розмноженні в центрі фолікула	
PC-1	Плазматичні клітини	

Зазначені функції виконують *спеціалізовані субпопуляції Т-лімфоцитів*: Т-кілери, Т-хелпери, Т-супресори, Т-продуценти лімфокінів.

Т-лімфоцити впізнають Аг, який був попередньо процесований і представлений на поверхні антигенпрезентуючих клітин. **Т-лімфоцити (тимус-залежні) відповідальні за клітинну імунну відповідь**, а також допомагають реагувати на Аг В-лімфоцитів при гуморальній імунній відповіді.

**NK- клітини** (*природні (натуральні) кілери*) складають до 15% всіх лімфоцитів крові. Вони не мають поверхневих детермінант, характерних для Т-і В-лімфоцитів, не мають рецептора Т-лімфоцитів. NK-клітини розпізнають і знищують пухлинні і вірус-інфіковані клітини; дефект NK-клітин – причина хронічних інфекцій.

**Антигенпрезентуючі клітини** присутні переважно у шкірі, ЛВ, селезінці і тимусі. До них відносяться:

- ✓ макрофаги,
- ✓ дендритні клітини,
- ✓ фолікулярні відростчасті клітини ЛВ і селезінки,
- ✓ клітини Лангерганса,
- ✓ М-клітини в лімфатичних фолікулах травного тракту,
- ✓ епітеліальні клітини вилочкової залози.

Ці клітини захоплюють, переробляють і представляють Аг на своїй поверхні іншим імунокомпетентним клітинам, виробляють *IL-1* та інші цитокини, секретують простагландин *E2 (PGE2)*, які пригнічують імунну відповідь. Фагоцитарну і цитолітичну активність макрофагів підсилює *γ-ІФН*.

**Презентація антигену** – процес, при якому деякі фагоцити переміщують частини поглиненого матеріалу назад на свою поверхню і «надають» їх для інших клітин імунної системи.

У механізмі розпізнавання антигену виділяють два етапи, тісно пов'язані один з одним. **Перший етап** полягає у фагоцитозі і перетравленні Аг. **На другому етапі** у фаголізосомах макрофагів накопичуються поліпептиди, розчинні Аг (сироваткові альбуміни) і корпускулярні бактеріа-



льні Аг. Потім ці пептиди зв'язуються з глікопротеїнами *головного комплексу гістосумісності (МНС)* клітини, які здійснюють повернення назад на поверхню фагоциту, де вони можуть бути «представлені» лімфоцитам.

### Взаємодія клітин при імунній відповіді

Імунна відповідь можлива в результаті активації клонів лімфоцитів і складається з двох фаз. У першій фазі Аг активує ті лімфоцити, які його розпізнають. У другій (ефекторній) фазі ці лімфоцити координують імунну відповідь, спрямовану на усунення Аг.

**Гуморальна імунна відповідь.** У гуморальній імунній відповіді ефекторними клітинами є антигенпрезентуючі клітини і В-лімфоцити. Регуляцію антитілоутворення здійснюють Т-хелпери і Т-супресори.

Макрофаг поглинає Аг, який вторгся до організму, і піддає його процесингу – розщепленню на фрагменти. Фрагменти Аг виставляються на поверхні клітини разом з молекулою МНС. Комплекс «Аг-молекула МНС класу II» пред'являється Т-хелперу, який розпізнає комплекс «Аг-молекула МНС класу II» на поверхні антигенпрезентуючої клітини, що стимулює секрецію ІЛ-1. Активованій ІЛ-1 Т-хелпер синтезує ІЛ-2 і рецептори ІЛ-2, через які агоніст стимулює проліферацію Т-хелперів та цитотоксичних Т-лімфоцитів. Біологічний сенс цього процесу полягає у накопиченні такої кількості Т-хелперів, яке забезпечить утворення в лімфоїдних органах *необхідної кількості плазматичних клітин, здатних виробляти Ат проти даного Аг.*

**Активація В-лімфоциту** передбачає пряму взаємодію Аг з Іg на поверхні В-клітини. Впізнання рецептором Т-хелпера комплексу «Аг-молекула МНС класу II» на поверхні В-лімфоциту призводить до секреції із Т-хелперу ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5 і  $\gamma$ -ІФН. Під їх дією В-клітина активується і проліферує, утворюючи клон.

Активованій В-лімфоцит диференціюється в *плазматичну клітину*: збільшується кількість рибосом, гранулярна ендоплазматична сітка і комплекс Гольджі стають більш вираженими.

*Плазматична клітина* синтезує імуноглобуліни (Іg). ІЛ-6, що виділяється активованими Т-хелперами, стимулює секрецію Іg. Частина зрілих В-лімфоцитів після Аг-залежного диференціювання циркулює в організмі як клітини пам'яті.

Таблиця 3. *Цитокіни (лімфокіни)*

Цитокіни	Дія	Джерело
М-CSF, GM-CSF	Стимулює стовбурові клітини гранулоцитів і моноцитів	Т-клітини, фібробласти
Інтерферон- $\gamma$	Активатор макрофагів, стимулює лізис макрофагів	Т-клітини, фібробласти, макрофаги
TNF $\alpha$	Кахектін; стимулює НК-клітини і макрофаги, стимулює викид ІЛ-1 і простагландинів	Т-клітини, фібробласти, макрофаги
TGF $\beta$	Пригнічує макрофаги; активує фібробласти і зростання деяких пухлин	Т-клітини, фібробласти
<b>Інтерлейкіни</b>		
ІЛ-1	Ендогенний піроген; стимулює Т- і В-клітини, викликає вивільнення TNF, CSF та ін. ІЛ	Т-клітини, макрофаги, фібробласти та ін.
ІЛ-2	Стимулює Т-і В-клітини, активує макрофаги, НК-клітини і тканинні базофіли	Т-клітини
ІЛ-3	Стимулює гемопоетичні стовбурові клітини і тканинні базофіли	Т-клітини
ІЛ-5 і ІЛ-6	Фактор росту і диференціювання В-клітин	Т-клітини
ІЛ-7 і ІЛ-8	Фактор росту Т-і В-клітин. ІЛ-8 має хемотаксичну дію для гранулоцитів і Т-клітин	Т-клітини

**Клітинна імунна відповідь.** У клітинній імунній відповіді ефекторними клітинами є *цитотоксичні Т-лімфоцити*, активність яких регулюють Т-хелпери і Т-супресори. Специфічна

дія Т-кілера проявляється тільки як результат тісного контакту між ним і клітиною-мішенню, який досягається за рахунок взаємодії Аг на поверхні жертви з рецепторами Т-кілера.

#### 4. Система факторів неспецифічного захисту організму

Крім імунокомпетентних клітин, в реакціях виявлення і усунення чужорідних молекулярних і клітинних структур беруть участь також клітинні і гуморальні фактори (конституціональні фактори) системи неспецифічного захисту організму. До них відносять фагоцитуючі клітини, фактори системи комплементу, кініни, інтерферон, лізоцим, білки гострої фази і деякі ін. (див. тему «Патологія реактивності»).

**Імунологічна реактивність** – здатність організму відповідати на дію Аг утворенням Ат і комплексом клітинних реакцій, специфічних по відношенню до даного Аг.

Імунні механізми є центральним біологічним механізмом реактивності і резистентності, основний біологічний сенс якого полягає у підтримці антигенного гомеостазу. Імунологічна реактивність забезпечує захист організму від інфекційних агентів, а також визначає різні види неінфекційних імунологічних процесів.

#### Механізми імунологічної реактивності:

- ✓ *Гуморальний тип імунної відповіді* спрямований, перш за все, на позаклітинні бактерії і віруси. Ефекторна ланка – Ат (Ig), які є продуктами діяльності В-лімфоцитів.
- ✓ *Клітинний тип імунної відповіді* спрямований на захист від внутрішньоклітинних інфекцій і мікозів, внутрішньоклітинних паразитів і пухлинних клітин. Ефекторна ланка – імунні Т-лімфоцити, що несуть специфічні рецептори до даного Аг.

### ІМУНОПАТОЛОГІЧНІ СТАНИ

Як і будь-які системи організму, імунна система схильна до патологічного процесу. Розділ теоретичної і практичної медицини, що вивчає закономірності порушень імунної системи, які лежать в основі різних патологічних процесів і захворювань, отримав назву **імунопатологія**.

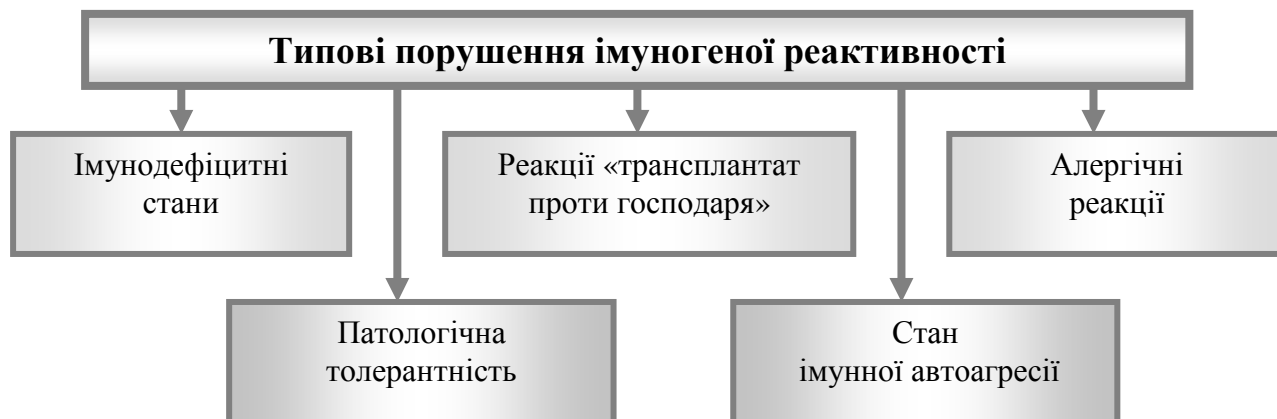


Рис. 3. Основні імунопатологічні стани

Основу імунопатології становить нездатність імунної системи забезпечувати антигенний гомеостаз організму (розпізнати «своє» і «чужорідне»), виконувати властиві їй в нормі захисні функції («своє» не чіпати, «чуже» – знищити).

Імунодефіцитні стани, патологічна толерантність, реакції «трансплантат проти господаря» є наслідком дефекту або порушення діяльності одного або декількох ланок системи ІБН, що забезпечують в нормі ефективну імунну відповідь.

#### Етіологія імунопатологічних станів

Імунопатологічні стани можуть бути первинними або вторинними.

**Причина первинних порушень** – успадковані або вроджений дефект генетичної програми імунотропних клітин, а також клітин, що забезпечують неспецифічний захист організму.

**Причина вторинних порушень** – розлади, що виникають після народження на різних етапах онтогенезу індивіда. Вони розвиваються в результаті пошкодження клітин системи ІБН, що мали нормальну генетичну програму, під впливом факторів різної природи:

- *Фізичної* (напр., високої дози рентгенівського випромінювання або вільних радикалів).
- *Хімічної* (зокрема, цитостатичні агенти або перекисні сполуки).
- *Біологічної* (наприклад, значного підвищення рівня в крові глюкокортикоїдів, пошкодження клітин імунної системи вірусами, бактеріями, чужорідними клітинами і Аг).

**Патогенез імунопатологічних станів** складний і має декілька варіантів розвитку.

- **Гіпорегенераторний.** Полягає в гальмуванні проліферації стовбурових гемопоетичних і/або поліпотентних, а також інших проліферуючих попередників клітин імунної системи.
- **Дисрегуляторний.** Обумовлений розладами диференціювання антигенпрезентуючих клітин і/або Т-і/або В-лімфоцитів, а також кооперації цих клітин.

#### **Причини**

- ✓ Зміна співвідношення кількості і/або ефектів різних категорій імунотропних клітин (напр., збільшення числа супресорів або зменшення кількості хелперів та індукторів).
- ✓ Порушення вмісту БАР (цитокінів різних класів, кортикостероїдів, анаболічних стероїдів та ін.), числа або чутливості рецепторів до них на мембранах імунотропів, що приводить до імунодефіциту і патологічної толерантності.
- **Деструктивний (цитолітичний).** Полягає у масованому руйнуванні імунотропів.

#### **Причини**

- ✓ Дефект самих імунотропів (як наслідок мембрано- і/або ензимопатій).
- ✓ Дія на імунотропні клітини цитолітичних агентів (наприклад, Аг, мембрано-атакуючого комплексу комплементу, великих доз цитостатиків, глюкокортикоїдів та ін.). При масованому руйнуванні імунотропів розвивається лейкопенія і різні імунопатологічні стани.

## **Імунодефіцитні стани (ІДС)**

**Імунодефіцитні стани (ІДС)** – стійкі або тимчасові зміни імунного статусу, зумовлені дефектом одного або декількох механізмів імунної відповіді на антигенні впливи.

В основі розвитку ІДС, як правило, знаходяться відсутність або дефіцит клітин імунної системи і/або розлади їх функцій. Це обумовлює високу частоту розвитку при ІДС різних інфекційних, паразитарних, пухлинних і алергічних захворювань. З іншого боку, при виснажуючих захворюваннях часто розвиваються ІДС.

ІДС та імунодефіцити – типові форми патології системи ІБН, що характеризуються зниженням ефективності або нездатністю імунної системи організму до здійснення реакцій деструкції і елімінації чужорідного Аг.

#### **Фактори ризику імунодефіциту**

- Обтяжений сімейний анамнез.
- Майже всі шкідливі звички.
- Старіння.

#### **Види імунодефіцитів**

- ✓ **Первинні** успадковані і вроджені (генетичні) дефекти імунної системи.
- ✓ **Вторинні** – імунна недостатність розвивається внаслідок ендо- та екзогенних впливів на нормальну імунну систему (наприклад, близько 90% всіх вірусних інфекцій супроводжується транзиторною імунодепресією) (табл.4).

Таблиця 4. *Імунодефіцитні стани*

Первинні (спадкові) ІДС	Вторинні (набуті) ІДС	
	фізіологічні	патологічні
<p><b>Комбіновані</b> - з одночасним ушкодженням клітинної і гуморальної ланок імунної системи.</p> <p>З переважним пошкодженням <b>клітинної ланки</b> імунної системи.</p> <p>З переважним пошкодженням <b>гуморальної ланки</b> імунної системи (патологія продукції Ат).</p>	<p>ІДС новонароджених дітей.</p> <p>ІДС вагітних.</p> <p>ІДС похилого віку.</p>	<p>ІДС внаслідок інфекції, інтоксикації.</p> <p>ІДС внаслідок втрати білка.</p> <p>ІДС внаслідок впливу лімфотропних вірусів.</p> <p>ІДС внаслідок пухлинного росту.</p> <p>Імунологічна недостатність ятрогенної природи.</p>

- ✓ **Вибіркові** – викликані селективним ураженням різних популяцій імунокомпетентних клітин.
- ✓ **Неспецифічні** – дефекти механізмів неспецифічної резистентності організму (неспецифічного імунітету), фагоцитів і комплементу.
- ✓ **Комбіновані** – поєднане ураження клітинних і гуморальних механізмів імунітету (наприклад, В- і Т-лімфоцитів).
- ✓ **В-, Т-, А-залежні** (що відносяться до антигенпрезентуючих клітин).
- ✓ **Змішані** – в залежності від переважання дефекту імуноцитів того чи іншого класу (рис. 4).

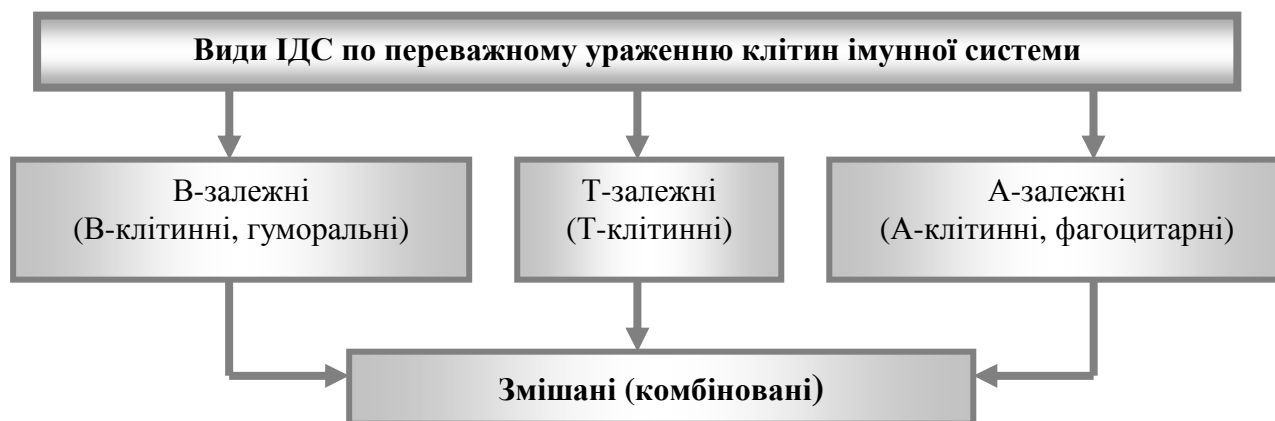


Рис. 4. Види ІДС в залежності від переважання дефекту імуноцитів

## Первинні імунодефіцитні стани

Відповідно до номенклатури ВООЗ під імунологічною недостатністю первинного походження прийнято розуміти генетично обумовлену нездатність організму реалізувати ту чи іншу ланку імунної відповіді.

Відповідно до **класифікації, запропонованої ВОЗ**, в залежності від переважного ураження В- і Т-ланки імунної системи, виділяють наступні первинні специфічні ІДС:

1. Комбіновані з одночасним (в однаковій або різного ступеня вираженості) пошкодженням клітинної (Т) і гуморальної (В) ланок імунної системи.
2. З переважним пошкодженням клітинної (Т) ланки імунної системи.
3. З переважним пошкодженням гуморальної (В) ланки імунної системи (патологія продукції Ат).

### 1. Комбінований Т- і В-імунодефіцит

Важкий комбінований Т- і В-імунодефіцит відрізняється виникненням дефекту імунокомпетентних структур на самих ранніх етапах розвитку організму. Характерне одночасне і виражене зниження Т- і В-лімфоцитів, плазматичних клітин. Клінічно проявляється різким зниженням реак-

тивності і резистентності організму до дії різних патогенних факторів (вірусів, бактерій, грибів).

### **Швейцарський тип агаммаглобулінемії**

Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Можливе зчеплення зі статтю та спорадична форми. В основі механізму імунодефіциту лежить *генетичний дефект* на рівні ферментів аденозіндезамінази і пуриннуклеотидфосфорилази, що веде до порушення *метаболізму аденозину*. В результаті блокується вироблення гіпоксантину і надлишково накопичується у тканинах АТФ, що *блокує дозрівання Т-клітин*.

Патогенез захворювання обумовлений дефіцитом в основному Т-лімфоцитів і в меншому ступені В-лімфоцитів при порушенні їх дозрівання і функціональної активності (здатності трансформуватися в плазматичні клітини).

**Прояви захворювання** спостерігаються вже в перші тижні життя:

- ✓ Важкі рецидивуючі запальні процеси вірусної, бактеріальної, паразитарної і грибкової етіології.
- ✓ Гіпоплазія тимуса і лімфоїдної тканини, особливо ЛВ.
- ✓ Лімфоцитопенія, гіпогаммаглобулінемія.
- ✓ Зниження рівня Іg в сироватці крові (сліди ІgG, відсутні ІgM і ІgA).

Без лікування діти гинуть в перші 2 роки життя. Єдиний ефективний спосіб лікування – трансплантація КМ.

### **Синдром Луї-Бар (атаксія-телеангіектазія)**

Перші ознаки захворювання з'являються в період з 5 місяців до 3-5 років. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Захворювання пов'язане з дефектністю кінази, що беруть участь у регуляції клітинного циклу. Дефект локалізований в хромосомі 11q22.

Характеризується зниженням кількості та особливостями дозрівання Т- і В-лімфоцитів. Серед Т-лімфоцитів, в основному, страждає субпопуляція Т-хелперів. Недостатність В-лімфоцитів проявляється зниженням рівня Іg.

**Прояви захворювання:**

- ✓ Неврологічні розлади (атаксія, порушення координації, порушення мови, скандована мова, ністагм) – прояви вродженої атрофії мозочка.
- ✓ Ураження дрібних судин: телеангіектазії (локальні розширення судин) шкіри, СО.
- ✓ Психічні порушення (розумова відсталість).
- ✓ Ендокринна патологія (порушення функції надниркових залоз, гонад та ін.).
- ✓ Рецидивуючі вірусні, бактеріальні, паразитарні та грибкові захворювання.
- ✓ Гіпоплазія вилочкової залози.
- ✓ Ураження опорно-рухового апарату: розвиток кіфозу, сколіозу, кіфосколіозу, деформація грудної клітки.
- ✓ Лімфоцитопенія.
- ✓ Істотне зниження рівня Іg, особливо ізотипів ІgA, ІgE, ІgG.
- ✓ Частий розвиток пухлин (особливо в лімфоїдній системі).

Хворі гинуть від прогресування інфекцій і злоякісних новоутворень. Тривалість життя рідко досягає 20-30 років.

### **Синдром Віскотта-Олдріча**

Захворювання зчеплене зі статтю (Х-зчеплений тип захворювання). Характерне порушення активації CD4 + і CD8 + - клітин, продукції ІgM до капсулярних бактерій (у хворих не виробляються Ат до полісахаридів). Одразу після народження ураження Т-системи не проявляється, але з часом прогресивно знижується число лімфоцитів у Т-зонах ЛВ і пригнічуються реакції клітинного імунітету. Незважаючи на нормальне число В-лімфоцитів, різко пригнічена продукція природних Ат і вироблення Ат на імунізацію полісахаридними Аг.

**Прояви захворювання:**

- ✓ Ушкодження шкіри (екзема).
- ✓ Рецидивуючі запальні процеси вірусної, бактеріальної, паразитарної та грибкової етіології.

- ✓ Геморагічний синдром внаслідок тромбоцитопенії (петехіальний висип, кровотечі).
- ✓ Зниження в крові IgM при нормальному вмісті IgG і підвищеному вмісті IgA і IgE.
- ✓ Розвиток злякисних новоутворень (приблизно в 10% випадків).

Тривалість життя дітей не перевищує 10 років.

## **2. Імунодефіцити з переважним порушенням Т-системи лімфоцитів**

До групи Т-клітинних імунодефіцитів відносяться:

- ✓ Синдром Ді-Джорджі.
- ✓ Синдром Незелофа.
- ✓ Хронічний шкірно-слизовий кандидоз.

ІДС з переважним порушенням Т-системи лімфоцитів супроводжуються зниженням клітинного імунітету за рахунок вираженого зменшення кількості і функціональної активності Т-лімфоцитів (кілерів). Виявляється гіпоплазія тимуса.

Генетичний блок розмноження і диференціювання можливий в будь-якому періоді генезу Т-лімфоцитів. Клінічно Т-лімфоцитарні ІДС проявляються розвитком вірусних і грибкових інфекцій шкіри, нігтів, волосистої частини голови, СО бронхолегеневого апарату, кишечника, геніталій. Часто першими ознаками імунодефіциту є молочниця, ускладнення після вакцинації БЦЖ, важкі форми інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу 1-го та 2-го серотипів і вірусом вітряної віспи – оперізуючого лишая.

Досить повно описані 2 форми імунологічної недостатності за Т-типом – синдром Ді Джорджі і синдром Незелофа.

### ***Синдром Ді-Джорджі***

Розвивається в результаті вад ембріонального розвитку (порушення формування 3-го і 4-го навколوجلоточних зябрових кишень в ембріональному періоді). Можлива делеція 22 хромосоми. Характеризується порушенням диференціювання клітин-попередників Т-лімфоцитів у Т<sub>0</sub>-лімфоцити, у зв'язку з чим різко пригнічені реакції клітинного імунітету (іmunна відповідь клітинного типу неможлива); реакція гуморального імунітету знижена, але збережена.

#### ***Прояви захворювання:***

- ✓ Дефекти обличчя (низько розташовані вуха, розщеплення по середній лінії обличчя («вовча паща»), недорозвинена щелепа, гіпертелоризм та ін.).
- ✓ Вроджена патологія серця і магістральних судин.
- ✓ Гіпокальціємічні судоми (проявляються через 1-2 дні після народження).
- ✓ Гіпоплазія тимуса і паразитовидних залоз.
- ✓ Підвищена сприйнятливості до інфекцій.
- ✓ Зниження вмісту в крові Т-клітин (CD3+, CD4+, CD8+) і їх функціональної активності.
- ✓ Пригнічення реакцій гіперчутливості сповільненої типу (ГСТ) (зокрема, відторгнення трансплантату) при збереженні гуморального імунітету.
- ✓ Нормальний В-клітинний імунітет.
- ✓ Мікроскопічно: відсутні тимус-залежні зони ЛВ і селезінки.

### ***Синдром Незелофа***

Характерна аплазія вилочкової залози без аплазії паразитовидних залоз. Генетичний дефект передається за аутомно-рецесивним типом. Порушується перетворення Т<sub>0</sub>-лімфоцитів у Т<sub>1</sub>-лімфоцити, внаслідок чого не можуть здійснюватися клітинні механізми імунної відповіді. Реакції гуморального імунітету можуть бути збережені.

#### ***Прояви захворювання***

- ✓ З неонатального періоду рецидивуючі інфекційні процеси (вірусної і грибкової етіології).
- ✓ Алімфоцитоз.

## **3. Імунодефіцити з переважним порушенням В-системи лімфоцитів**

Захворювання характеризуються нормальним рівнем, але зниженою функціональною активністю В-лімфоцитів, зменшеною кількістю плазматичних клітин і Ат. На тлі різко пригніченого гуморального імунітету спостерігається нормальний клітинний імунітет.

У хворих відзначається частий розвиток гнійних інфекцій, аутоімунних процесів і незначне зниження стійкості до вірусів і грибів.

Клінічні форми переважного дефіциту В-системи лімфоцитів – агаммаглобулінемія Брутона, синдром Йова, селективний дефіцит ізотипів IgG, або IgA, або IgM.

### **Агаммаглобулінемія Брутона (хвороба Брутона)**

Захворювання зчеплене з X-хромосомою, має рецесивний тип спадкування. Хворіють - тільки хлопчики, які мають набором статевих хромосом XY (рис. 5).

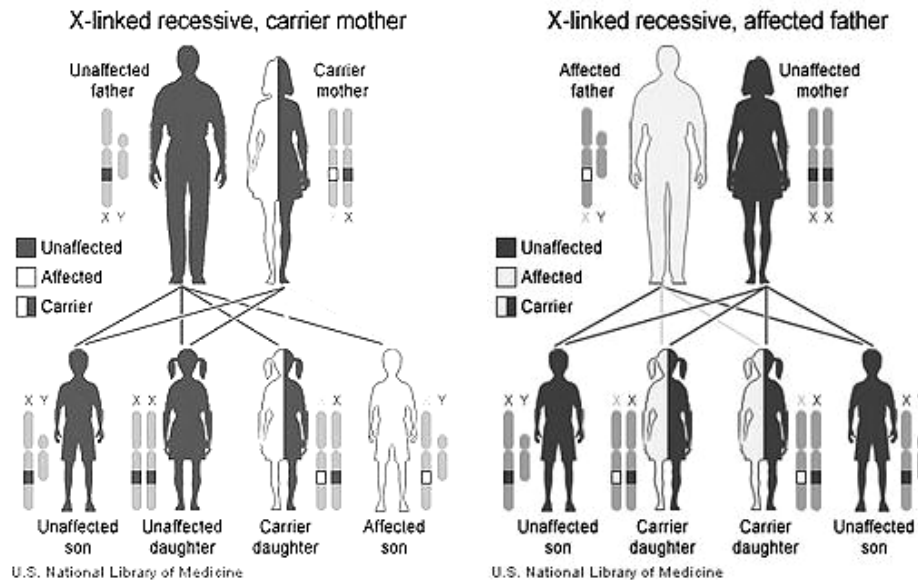


Рис. 5. Тип успадкування хвороби Брутона

Захворювання розвивається в результаті порушення дозрівання пре-В-клітин у В-лімфоцити. Цей процес пов'язаний з дефектом тирозинкінази, яка бере участь в трансдукції сигналів, активуючих дозрівання В-лімфоцитів. Дефектний ген локалізований в хромосомі Xq21. Захворювання, як правило, проявляється з 2-го півріччя життя, коли закінчується запас материнських Ат (Ig).

#### **Прояви захворювання:**

- ✓ Розвиток хронічних і рецидивуючих інфекцій бронхолегеневої системи, придаткових пазух носа, середнього вуха, бактеріальних інфекцій шкіри і підшкірної клітковини, діареї та дисбактеріозу.
- ✓ Не спостерігається реакцій з боку ЛВ, селезінки у гострий запальний період.
- ✓ Не характерні гіперплазія мигдаликів, аденоїдів.
- ✓ Часто розвиваються алергічні реакції (на лікарські засоби, продукти та ін.).
- ✓ Імунний статус характеризується відсутністю або низьким вмістом В-лімфоцитів у периферичній крові і низьким вмістом в сироватці всіх класів Ig, особливо IgG (зниження в 10 разів) і IgA і IgM (зниження в 100 разів).
- ✓ Кількість Т-лімфоцитів в нормі.
- ✓ Реакції ГСТ мають звичайний вигляд.
- ✓ Стійкість до вірусних інфекцій в цілому збережена.
- ✓ У ЛВ і лімфоїдній тканини СО відсутні плазматичні клітини.
- ✓ Гістологічно: в периферичних лімфоїдних органах відсутні зародкові центри.

#### **Дисгаммаглобулінемія**

При цих станах є зниження в крові одного-двох класів Ig при нормальному або підвищеному вмісті інших. Розвиток патології пов'язують з порушенням механізмів контролю за синтезом Ig і перемикання їх продукції з одного класу на інший. Варіанти селективного дефіциту Ig:

- Селективний дефіцит IgA
- Селективний дефіцит IgM
- Селективний дефіцит IgG (IgG<sub>2</sub> і IgG<sub>4</sub>)

- Селективний дефіцит IgE
- Дефіцит Ат при нормо- або гіпергаммаглобулінемії.

Серед вказаних селективних дефіцитів Ig найбільш часто зустрічається дефіцит IgA (1/500 - 1/700 людина). Є дані про сімейні випадки.

**Селективний дефіцит IgA.** Стан розвивається через нездатність В-лімфоцитів диференціюватися в IgA-секретуючі клітини. Передається як аутосомно-рецесивна, іноді домінуюча ознака. Діагностується у дітей старше 1 року, якщо концентрація IgA в сироватці крові нижче 5 мг% при достатньому рівні інших класів Ig та відсутності ознак інших ІДС (наприклад, атаксії-телеангіектазії). Проявляється різними симптомами; в окремих випадках може бути безсимптомним. Частими проявами бувають рецидивуючі інфекції СО дихальних шляхів, уrogenітального тракту, кишечника, інфекції ЛОР-органів. Низький рівень IgA обумовлює схильність до алергії.

**Селективний дефіцит IgM.** З раннього віку рецидивуючі інфекції різної локалізації (стафілококова піодермія, менінгококова септицемія, виразковий коліт з тривалою діареєю). Менінгококова інфекція для осіб з дефіцитом IgM часто є фатальною.

**Селективний дефіцит IgG.** Дефіцит одного або декількох субкласів IgG. При цьому концентрація IgA і IgM в межах норми або дещо підвищена. При дефіциті IgG спостерігаються респіраторні, бронхолегеневі інфекції, часто викликані пневмококами, паличкою інфлюенци.

## Вторинна імунологічна недостатність

**Вторинні (набуті) імунодефіцити (ІД)** – порушення імунного захисту організму, що зустрічаються в постнатальному періоді в результаті дії зовнішніх або внутрішніх чинників, не пов'язаних з первинним ураженням генетичного апарату.

Набуті ІД вкрай різноманітні, супроводжуються ураженням як Т-, так і В-системи імунітету, а нерідко й обох систем.

**Причини вторинного імунодефіциту:**

- ✓ Транзиторний ІД у новонароджених дітей і у людей похилого віку (табл. 4).
- ✓ Недостатність харчування, травлення, а також кишкового всмоктування.
- ✓ Важкі запальні процеси.
- ✓ Інфекції (кір, краснуха, лепра та ін.).
- ✓ Пухлини.
- ✓ Втрата білків сироватки крові.
- ✓ Гіпоксія.
- ✓ Гіпотиреоз.
- ✓ Уремія (хронічна ниркова недостатність).

## Принципи терапії та профілактики ІД

**Загальна тактика лікування ІД**

- ✓ Лікування визначається типом ІД.
- ✓ При важкій патології Т-клітин показана трансплантація КМ.
- ✓ При недостатності IgG – внутрішньовенне введення розчинів, що містять Ig.
- ✓ Не слід вводити живі вакцини хворим з ІД і членам їх сімей.
- ✓ При клітинному ІД протипоказано переливання свіжої крові і препаратів крові.
- ✓ Ig і плазму не слід вводити пацієнтам з селективною недостатністю IgA.
- ✓ При тромбоцитопенії слід уникати внутрішньом'язових ін'єкцій.
- ✓ Перед хірургічними або стоматологічними втручаннями призначення антибіотиків.

**Медикаментозна терапія ІД**

- Практично при всіх формах необхідне призначення:
  - антибіотиків (для профілактики і негайного лікування інфекцій),
  - імуностимуляторів.
- При гуморальних і комбінованих ІД – замісна терапія імуноглобулінами.
- При недостатності аденозіндезамінази – замісна терапія ферментом, кон'югованим з поліетиленгліколем. Проводиться також генна терапія (кориговані Т-лімфоцити пацієнта).



## Ускладнення ІД

- Автоімунні захворювання.
- Розвиток сироваткової хвороби при лікуванні  $\gamma$ -глобуліном.
- Розвиток злоякісних новоутворень.
- Важкі інфекції.
- Реакція «трансплантат проти господаря» (зазвичай в результаті проведення гемотрансфузії у пацієнтів з важким комбінованим ІД).

**Профілактика ІД.** При первинних ІД необхідно медико-генетичне консультування.

## ВІЛ інфекція Синдром набутого імунодефіциту (СНІД)

**ВІЛ інфекція** – інфекція, яка викликається вірусами імунодефіциту людини (ВІЛ), що вражають лімфоцити, макрофаги і нервові клітини.

Проявляється повільно прогресуючим ІД: від безсимптомного носійства до важких і смертельних захворювань.

**Синдром набутого імунодефіциту (СНІД, англ. AIDS)** – вторинний ІДС, що розвивається в результаті ВІЛ-інфекції і характеризується падінням числа CD4+ лімфоцитів, множинними опортуністичними інфекціями, неінфекційними і пухлинними захворюваннями.

**СНІД - термінальна стадія ВІЛ-інфекції.**

### Етіологія ВІЛ-інфекції

Збудники ВІЛ (віруси роду Retrovirus підродини Lentivirinae сімейства Retro-viridae) руйнуються при температурі 56°C протягом 30 хв., але стійкі до низьких температур; швидко гинуть під дією етанолу, ефіру, ацетону і дезінфікуючих засобів. У крові та інших біологічних середовищах при звичайних умовах зберігають життєздатність протягом декількох діб.

**Відомо два типи вірусу:**

- **ВІЛ-1 (HIV-1)** - основний збудник ВІЛ-інфекції та СНІДу (раніше був відомий як HTLV-III або LAV) в Північній і Південній Америці, Європі, Азії, Центральній, Південній і Східній Африці.
- **ВІЛ-2 (HIV-2)** - менш отруйний вірус; рідко викликає типові прояви СНІДу; основний збудник СНІД у в Західній Африці.

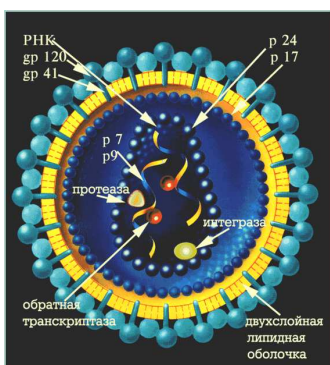


Рис. 6. Будова ВІЛ

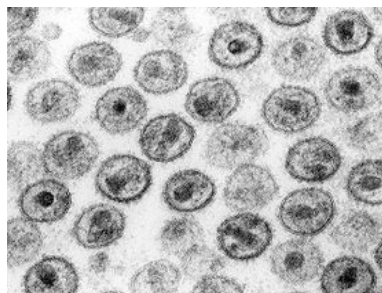


Рис. 7. Зображення вірусів, отримане за допомогою електронного мікроскопа. Видно будову вірусу, всередині якого знаходиться конусоподібне ядро.

### Епідеміологія ВІЛ-інфекції

**Джерело інфекції** – людина в будь-якій стадії інфекційного процесу. Вірус виділяють з крові, сперми, вагінального секрету, материнського молока, слини.

**Шляхи передачі ВІЛ-інфекції**

- **Статевий** – при анальному, вагінальному і оральному сексі.
- **Ін'єкційні і інструментальні** – при використанні забруднених шприців, голок, катетерів і т.і

- *Гемотрансфузійний.*
- *Перинатальний* (антенатальний, трансплацентарний – від інфікованої матері; інтранатальний – при проходженні дитини по інфікованих родових шляхах матері).
- *Трансплантаційний.*
- *Молочний* (зараження дитини інфікованим молоком матері).
- *Професійний і побутовий* – зараження через пошкоджені шкіру і СО людей, що контактують з кров'ю або деякими секретами хворих на ВІЛ-інфекцію.

#### **Групи ризику на ВІЛ-інфекцію:**

- Гомосексуальні і бісексуальні чоловіки (43%).
- Наркомани, які використовують наркотики в/в і користуються спільними шприцами (31%).
- Гетеросексуали (10%).
- Реципієнти крові та її компонентів, а також органів, трансплантуються (2%).
- Хворі на гемофілію (1%).

ВІЛ заражає насамперед клітини імунної системи (CD4+ Т-лімфоцити, макрофаги і дендритні клітини). Інфіковані ВІЛ CD4 + Т-лімфоцити поступово гинуть. Їх загибель обумовлена головним чином трьома факторами:

1. Безпосереднім руйнування клітин вірусом
2. Запрограмованою клітинною смертю.
3. Вбивством інфікованих клітин CD8+ Т-лімфоцитами. Поступово субпопуляція CD4+ Т-лімфоцитів скорочується, в результаті чого клітинний імунітет знижується, і при досягненні критичного рівня кількості CD4+ Т-лімфоцитів організм стає сприйнятливим до опортуністичних (умовно-патогенних) інфекцій.

### **Патогенез ВІЛ-інфекції**

#### ***Популяції клітин, що вражаються ВІЛ***

- ✓ ВІЛ вражає активовані CD4+-клітини (моноцити, макрофаги і споріднені клітини, які експресують CD4-подібні молекули), використовуючи молекулу CD4 в якості рецептора; ці клітини розпізнають Аг і виконують функції Т-хелперів/ампліфікаторов.
- ✓ Інфікування можливе при фагоцитозі імунних комплексів, що містять ВІЛ і Ат. Зараження моноцитів і макрофагів не супроводжується цитопатичним ефектом і клітини стають персистивною системою для збудника.

#### ***Резервуари ВІЛ в організмі інфікованого індивіда***

- Основний резервуар – лімфоїдні тканини. Збудник репродукується постійно, навіть на ранніх стадіях.
- В ЦНС – мікроглія.
- Епітелій кишечника.

#### ***Рання віремійна стадія ВІЛ-інфекції***

- Вірус реплікується протягом різних проміжків часу в невеликих кількостях.
- Тимчасове зменшення загального числа CD4<sup>+</sup>-клітин і збільшення числа циркулюючих ВІЛ-інфікованих CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів.
- Циркуляцію ВІЛ в крові виявляють в різні терміни; вірусемія досягає піку до 10-20 діб після зараження і триває до появи специфічних Ат (до періоду сероконверсії).

#### ***Безсимптомна стадія ВІЛ-інфекції***

- Протягом різного часу (10-15 років) у ВІЛ-інфікованих людей симптоми хвороби відсутні. У цей період захисні системи організму ефективно стримують репродукцію збудника.
- Гуморальні реакції – синтез Ат різних типів, які не здатні надавати протективний ефект і не оберігають від подальшого розвитку інфекції.
- Клітинні імунні реакції здатні або блокувати репродукцію збудника, або запобігати проявам інфекції. Цитотоксичні реакції домінують в інфікованих з тривалою відсутністю клініки.

#### ***Імуносупресія при ВІЛ-інфекції***

- ❖ ВІЛ інфікує клітини-попередники в тимусі і КМ, що призводить до відсутності регенерації і зменшення пулу CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів.

- ❖ Зниження числа CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів супроводжується падінням активності Th1-субпопуляції Т-клітин. Дисбаланс між субпопуляціями клітин Th1 і Th2 передує розвитку СНІДу. Зменшується активність цитотоксичних Т-клітин і природних кілерів, що пов'язано з дефіцитом хелперів. Відповідь В-клітин теж слабшає в міру чисельного скорочення Th2-субпопуляції.
- ❖ Дефекти гуморальних реакцій на різні Аг обумовлені дефіцитом Т-хелперів. В-лімфоцити знаходяться в стані постійної поліклональної активації.
- ❖ Внаслідок поліклональної активації і дефекту регуляторних механізмів В-клітини продукують Ат до Аг ВІЛ з низькою специфічністю, перехресно реагують з ядерними, тромбоцитарними і лімфоцитарними авто-Аг.

## **Прояви ВІЛ-інфекції та СНІДу**

**Стадія сероконверсії (віремії) ВІЛ-інфекції.** Протягом декількох тижнів або місяців після інфікування в крові виявляють вірус і вірусні Аг при відсутності специфічних Ат в сироватці, що з'являються у більшості інфікованих ВІЛ-1 через 3-6 міс після зараження. Після короткого (2-4 тижні) інкубаційного періоду у 50-90% хворих спостерігаються симптоми, що нагадують інфекційний мононуклеоз або застуду (головний біль, лихоманка, висипання на шкірі і лімфаденопатія), які спонтанно зникають протягом декількох тижнів.

**Безсимптомна стадія ВІЛ-інфекції.** Хворий залишається серопозитивним за відсутності симптомів або при їх мінімальній вираженості (зазвичай дифузна реактивна лімфаденопатія і головний біль). Пацієнта без виражених симптомів обстежують і, якщо це необхідно, проводять лікування хвороб, які часто спостерігаються у ВІЛ-інфікованих (сифіліс, гепатит В і туберкульоз).

**Стадія ранньої симптоматики ВІЛ-інфекції.** Про перехід безсимптомної ВІЛ-інфекції в захворювання з неспецифічними симптомами свідчать лихоманка, підвищене нічне потовиділення, слабкість, хронічна діарея, розсіяна лімфаденопатія і головний біль при відсутності будь-якої специфічної або опортуністичної інфекції. Супутні інфекції: саркома Капоші, кандидоз ротової порожнини, лейкоплакія СО порожнини рота (часто безсимптомна), інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів і захворювання періодонта.

**Стадія пізньої симптоматики ВІЛ-інфекції.** При прогресуючому зменшенні CD4<sup>+</sup>-клітин зростає ризик розвитку опортуністичних інфекцій. Основний їх прояв – пневмоцистна пневмонія (захворюваність зростає при зменшенні числа CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів нижче 200/мм<sup>3</sup>) і токсоплазмоз з частим ураженням головного мозку.

При падінні числа CD4<sup>+</sup>-клітин нижче 100/мм<sup>3</sup> зростає частота інфікування *Mycobacterium avium-intracellulare*, цитомегаловірусом; часто відзначають кандидози стравоходу, стрептококові пневмонії, менінгіти, рецидивні герпетичні інфекції на тлі загального виснаження. Вивільнення TNFα (фактору некрозу пухлин – кахектину) вносить свій внесок в синдром виснаження, характерний для прогресуючого СНІДу.

**Стадія прогресування захворювання ВІЛ-інфекції.** Скорочення числа CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів до 50/мм<sup>3</sup> і нижче призводить до повної дисфункції імунної системи та розвитку опортуністичних інфекцій.

### **Опортуністичні інфекції, асоційовані зі СНІДом:**

- ✓ пневмонія, викликана *Pneumocystis carinii*,
- ✓ хронічний криптоспориоз або ізоспориоз, що викликають важковиліковувану діарею,
- ✓ токсоплазмоз,
- ✓ позакишковий стронгілоїдоз,
- ✓ кандидози порожнини рота, стравоходу, бронхів і легень,
- ✓ інфекції, викликані атипovими мікобактеріями, напр., *Mycobacterium avium-intracellulare*,
- ✓ легеневий і позалегеневий туберкульоз (часто стійкий до терапії),
- ✓ генералізована цитомегаловірусна інфекція,
- ✓ генералізована інфекція вірусом простого герпесу,
- ✓ генералізовані прояви оперізуючого лишая,
- ✓ рецидивна сальмонельозна бактеріємія,

### **Стадія СНІДу ВІЛ-інфекції**

- На розвиток СНІДу вказують опортуністичні інфекції та прогресуючий синдром виснаження у дорослих або затримка розвитку у підлітків.
- Найбільш часто у дітей і підлітків зі СНІДом виявляють незвично часті інфекції, що не розглядаються як опортуністичні (рецидивуючі бактеріальні пневмонії або туберкульоз легенів).
- Специфічними визнані деякі неопластичні захворювання, наприклад, саркома Капоші.
- Неврологічні захворювання і психічні розлади (деменція, значна затримка росту і порушення розвитку у дітей).
- Лімфоцитарні інтерстиціальні пневмонії у підлітків і дітей.



Рис. 8. Саркома Капоші



Рис. 9. Лімфома

### **Принципи терапії ВІЛ-інфекції**

До теперішнього часу не створено вакцини проти ВІЛ, лікування ВІЛ-інфекції значно уповільнює перебіг хвороби, проте відомий тільки один випадок повноговилікування хвороби в результаті пересадки модифікованих стовбурних клітин.

Високоактивна антиретровірусна терапія знижує смертність від ВІЛ-інфекції, однак такі лікарські засоби коштують дуже дорого і доступні не у всіх країнах світу. З огляду на те, що лікування ВІЛ-інфекції значно ускладнене, ключову роль в контролі пандемії ВІЛ-інфекції відіграє *профілактика зараження*, яка полягає в пропаганді захищеного сексу і одноразового використання шприців.

#### ***Загальна тактика лікування ВІЛ-інфекції***

- Збір максимально повної інформації про минулі захворювання і результатах їх лікування.
- Звертають увагу на лихоманку неясного генезу, тривалу діарею, зниження маси тіла, аденопатію, виразки в ротовій порожнині, дисфагію, кашель, почастищення дихання, задишку при навантаженні, шкірні висипання, синусити.
- Частоту обстежень визначають по клінічній картині, психічному статусу хворого, необхідності в контролі над функцією імунної системи і розвитком побічних ефектів лікарських засобів.
- При обстеженнях виконують повне і ретельне фізичне дослідження всіх систем органів.
- Визначення вмісту Т-хелперів в залежності від стадії захворювання кожні 3-6 міс.
- Активність репродукції збудника визначають за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.
- У ВІЛ-інфікованих жінок відзначають підвищений ризик розвитку раку шийки матки. У зв'язку з цим необхідно виконувати мазки за Папаніколау кожні 6 міс. або частіше.

#### ***Етіотропне лікування ВІЛ-інфекції***

Призначають одночасно не менше 2 препаратів для попередження швидкого розвитку резистентності до них. Застосовують інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ (зидовудин, зальцитабін, діданозин), інгібітори протеаз (саквіновір, індинавір), інгібітори збірки і дозрівання дочірніх популяцій (наприклад,  $\alpha$ -інтерферон).

### **Імунологічна толерантність**

**Імунологічна толерантність** – стан, що характеризується «терпимістю» імунної системи по відношенню до чужорідних для неї Аг.

Імунологічну толерантність поділяють на фізіологічну, патологічну і штучну.

### **Фізіологічна толерантність**

Фізіологічна толерантність має на увазі «терпимість» системи ІБН до власних Аг.

#### ***Основні механізми розвитку фізіологічної толерантності***

***Елімінація в антенатальному періоді*** тих клонів лімфоцитів, які зазнали антигенного переважання – масованого впливу власних Аг.

***Ізоляція Аг ряду органів від контакту з імуноцитами структурно-фізіологічними бар'єрами.*** Такими органами є мозок, очі, насінники, ЩЗ, які відділені від внутрішнього середовища організму гемато-тканинними бар'єрами (гемато-енцефалічним, гемато-офтальмічним, гемато-тиреоїдним). Цей різновид толерантності називають ***ізоляційною***.

- Пригнічення проліферації і диференціювання аутоагресивних (діючих проти власних клітин) Т-лімфоцитів у тимусі. Цей феномен називають ***центральною селекцією і ліквідацією аутоцитотоксичних лімфоцитів***.
- Загибель (апоптоз) клонів лімфоцитів, що активуються аутоантигенами.
- Депресія цитотоксичних лімфоцитів Т-супресорів.
- Анергія Т-лімфоцитів, які не активованих стимуляторами.

### **Патологічна толерантність**

У цьому випадку мова йде про «терпимість» системою ІБН чужорідних Аг, найчастіше – бактерій, вірусів, паразитів, клітин злоякісних пухлин або трансплантату.

#### ***Основні механізми патологічної толерантності***

- Імунодефіцитні стани та імунодефіцити.
- Надмірне підвищення активності Т-супресорів.
- Пригнічення або блокада цитотоксичних реакцій клітинного імунітету на відповідний Аг (найчастіше клітин пухлини, трансплантату або вірусемічних клітин).
- Переважання імуноцитів надлишком чужорідних Аг, що утворюються в організмі або вводяться в нього ззовні. Це може спостерігатися при синтезі аномальних білків в печінці, амілоїдозі, денатурації білкових молекул при масованих опіках, введення великої кількості білокмішуючих розчинів (цільної крові, плазми).
- Загибель цитотоксичних Т-лімфоцитів з розвитком Т-клітинного імунодефіциту.

### **Штучна толерантність**

**Індуковану (штучну, медичну) толерантність** відтворюють за допомогою впливів, що пригнічують активність імунної системи. Зазвичай з цією метою застосовують іонізуюче випромінювання, високі дози цитостатиків та імунодепресантів.

Стан індукованої толерантності застосовують для підвищення успіху трансплантації органів і тканин, лікування алергії, хвороб імунної аутоагресії, ендокринної недостатності і деяких інших станів.

## **Патофізіологічні основи трансплантації органів і тканин**

### ***Види трансплантатів:***

- ❖ **Ауто трансплантат** – власна тканина донора, яка пересаджена йому ж.
- ❖ **Ізотрансплантат** – орган або тканина, пересаджена сингенному (має той же генотип) індивідууму (однойцевому близнюку або тварині тієї ж інбредної лінії).
- ❖ **Алотрансплантат** – орган або тканина, пересаджені алогенним індивідуумам (від представника того ж виду, що має інший генотип).
- ❖ **Ксенотрансплантат** – орган або тканина, пересаджені від представника одного виду представнику іншого виду.

З медичної точки зору найбільше значення має реакція на алотрансплантат. Найчастіше здійснюється процедура алотрансплантації – це переливання крові.

### **Відторгнення трансплантату**

Відторгнення трансплантату – це імунологічна реакція: вона високо специфічна, здійснює-

ться лімфоцитами. Вторинна імунна відповідь більш інтенсивна, ніж первинна. Відбувається також утворення Аг, специфічних до трансплантату. У геномі кожного з видів хребетних є головний комплекс гістосумісності (МНС, англ. - HLA), продукти якого відповідальні за стимуляцію найбільш інтенсивних реакцій на трансплантат.

### **Реакція «трансплантат проти господаря»**

Якщо імунокомпетентні Т-клітини трансплантувати реципієнту, який не здатний їх відторгнути, то прижившись, вони отримують можливість реагувати на Аг господаря. Тяжкість реакції залежить від «сили» трансплантаційних Аг, за якими розрізняються донор і реципієнт.

У людини реакція «трансплантат проти господаря» можлива при трансплантації хворим в стані імунодепресії алогенного КМ, наприклад для лікування комбінованого імунодефіциту, пост-радіаційної аплазії еритропоезу або ж в якості одного з методів протипухлинної терапії. Реакція «трансплантат проти господаря» може виникнути і за участю Т-клітин, що містяться у крові, яка переливається, або в органах, що трансплантуються, якщо таку терапію проводять імунодепресованим хворим.

## **ЗАВДАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ САМОПІДГОТОВКИ**

### **Тестові завдання**

#### **1. До ІДС станів з переважним ураженням клітинної ланки імунітету відносяться:**

1. синдром Ді Джорджі
2. синдром Чедіака-Хігаші
3. синдром Віскотта-Олдріча
4. синдром Луї-Бар

відповідь \_\_\_\_\_

#### **2. ІД можуть мати в своїй основі недостатність наступних «чинників» і/або процесів:**

1. антитілоутворення
2. фагоцитозу за участю фагоцитів
3. фагоцитозу за участю гранулоцитів
4. Т-лімфоцитів
5. системи комплементу
6. інтерлейкінів
7. лізоциму

відповідь \_\_\_\_\_

#### **3. Вторинн ІДС можуть виникати при:**

1. великих опіках
2. рентгенівському опроміненні, кортикостероїдній терапії, тімектомії
3. лейкозах
4. уремії
5. інфекціях різної етіології, гельмінтозах
6. злоякісних пухлинах
7. газовій емболії
8. септичних станах
9. нирковій артеріальній гіпертензії

відповідь \_\_\_\_\_

#### **4. Для синдрому Ді Джорджі характерні такі ознаки:**

1. вроджений характер патології

2. генетичний характер патології
3. недорозвинення тимуса
4. дефекти структури і функції парашито-видних залоз
5. відсутність реакції гіперчутливості уповільненої типу
6. відсутність гуморальних Аг
7. гіпокальціємія
8. гіперкальціємія

відповідь \_\_\_\_\_

#### **5. Які причини викликають ІДС?**

1. Дефіцит пуріннуклеотидфосфорілази
2. Білкове голодування
3. Злоякісні пухлини
4. Гостра пневмонія
5. Великі дози Аг

відповідь \_\_\_\_\_

#### **6. Які фактори найбільш ушкоджують імунну систему?**

1. Гіпоксія
2. Дефіцит білків в їжі
3. Дефіцит калію в їжі
4. Цитостатики
5. Іонізуюче випромінювання

відповідь \_\_\_\_\_

#### **7. Які зміни імуногенезу характерні для імунодефіциту Брутона?**

1. Гальмування Т-супресорів
2. Активація Т-хелперів
3. Зменшення кількості В-лімфоцитів
4. Зменшення Ig M, G, A
5. Збільшення плазматичних клітин

відповідь \_\_\_\_\_

#### **8. Які імунодефіцитні захворювання від-**

носяться до комбінованих?

1. Швейцарський тип
2. Синдром Ді Джорджі
3. Синдром Віскотта-олдріча
4. Гіпогаммаглобулінемія Брутона
5. Синдром Луї-Бар

відповідь \_\_\_\_\_

**9. Які порушення супроводжують імунodefіцит Луї-Бар?**

1. Тромбоцитопенія
2. Збільшення IgA
3. Телеангіектазія
4. Зменшення кількості Т-лімфоцитів

5. Анемія

відповідь \_\_\_\_\_

**10. Які клітини пересащеною тканини забезпечують розвиток реакції «трансплантат проти господаря»?**

1. Стромальні
2. Клітини крові, що містяться у пересащеному органі
3. Клітини імунної системи, що знаходяться у тканинах
4. Клітини, що містять гени головного комплексу гістосумісності

відповідь \_\_\_\_\_

## Тестові завдання Крок-1

1. У хворого з клінічними ознаками первинного ІД виявлено порушення функції анти-генпрезентації імункомпетентним клітинам. Дефект структур яких клітин є можливим?

- A. Фібробласти
- B. Т-лімфоцити
- C. Макрофаги, моноцити
- D. В-лімфоцити
- E. 0-лімфоцити

2. Для діагностики генералізованої герпетичної інфекції досліджено сироватку крові з метою виявлення специфічних Ат певного класу. Ат якого класу свідчать про гостру стадію вірусної інфекції?

- A. Ig M
- B. Ig A
- C. Ig E
- D. Ig G
- E. Ig D

3. Хлопчик на другому році життя став часто хворіти на респіраторні захворювання, стоматити, гнійничкові ураження шкіри. Навіть невеликі пошкодження шкіри (ясен) і СО ускладнюються тривалим запаленням. Встановлено, що в крові дитини практично відсутні Ig всіх класів. Зниження функціональної активності якої клітинної популяції лежить в основі описаного синдрому?

- A. НК-лімфоцити
- B. В-лімфоцити
- C. Нейтрофіли
- D. Макрофаги
- E. Т-лімфоцити

4. У крові дівчини 16-ти років, що страждає аутоімунним запаленням ЩЗ, виявлено

численні плазматичні клітини. З проліферацією і диференціюванням яких клітин крові пов'язано збільшення кількості плазмоцитів?

- A. Т-хелпери
- B. В-лімфоцити
- C. Т-кілери
- D. Т-супресори
- E. Тканинні базофіли

5. При обстеженні хворого, який тривалий час приймає глюкокортикоїди, виявлена лімфопенія. Як можна охарактеризувати функціональний стан імунної системи пацієнта?

- A. Імунодефіцит вторинний
- B. Імунодефіцит первинний
- C. Імунодефіцит вроджений
- D. Толерантність до аутоантигенів
- E. Анафілаксія

6. При дослідженні стану імунної системи хворого із хронічними грибковими ураженнями шкіри виявлено порушення клітинного імунітету. Зниження яких показників найбільш характерне при цьому?

- A. Імуноглобулінів G
- B. Імуноглобулінів E
- C. Т-лімфоцитів
- D. В-лімфоцитів
- E. Плазмоцитів

7. У дитини двох років встановлено діагноз гіпоплазія тимуса. Який показник стану імунної системи є найбільш характерним для цього імунodefіциту?

- A. Зниження кількості В-лімфоцитів
- B. Дефіцит Т і В-лімфоцитів
- C. Зниження кількості Т-лімфоцитів
- D. Відсутність плазматичних клітин
- E. Зниження імуноглобулінів M

8. У новонароджених щурят в експерименті була видалена виличкова залоза. При цьому розвинулася хвороба, яка характеризується різким зниженням в крові лімфоцитів, розвитком інфекцій, спленомегалією, зупинкою росту і летальним результатом. Яке порушення функції імунної системи при цьому спостерігається?

- A. Недостатність системи Т-лімфоцитів
- B. Недостатність системи В-лімфоцитів
- C. Гіперфункція системи Т-лімфоцитів
- D. Гіперфункція системи В-лімфоцитів
- E. Комбінований дефект Т- і В-лімфоцитів

9. У хворого спостерігається синдром Ді-Джорджі, в основі якого лежить гіпоплазія виличкової залози. До якої форми імунної патології належить ця хвороба?

- A. Вродженого дефіциту В-лімфоцитів
- B. Набутого дефіциту В-лімфоцитів
- C. Набутого дефіциту Т-лімфоцитів
- D. Вродженого дефіциту Т-лімфоцитів
- E. Імунодепресії в системі Т-лімфоцитів

10. У мишей з відсутнім волосяним покривом (тобто nude - голі) не було клітинних реакцій уповільненого типу. Для цієї патології найбільш імовірним є:

- A. Відсутність виличкової залози
- B. Відсутність гаммаглобулінів в крові
- C. Порушення гемопоезу
- D. Дефект фагоцитозу
- E. Дефіцит компонентів системи комплементу

11. При оформленні дитини в школу для вирішення питання про необхідність ревакцинації поставлена проба Манту, яка виявилася негативною. Про що свідчить даний результат проби?

- A. Відсутність клітинного імунітету до туберкульозу
- B. Відсутність Ат до туберкульозних бактерій
- C. Наявність клітинного імунітету до туберкульозу
- D. Відсутність антитоксичну імунітету до туберкульозу
- E. Наявність Ат до туберкульозних бактерій

12. При відборі для ревакцинації вакциною БЦЖ у школяра поставлена проба Манту, яка виявилася негативною. Результат проби свідчить про такі особливості імунітету до туберкульозу:

- A. Відсутність антитоксичну імунітету
- B. Наявність гуморального імунітету
- C. Наявність клітинного імунітету

D. Відсутність клітинного імунітету

E. Відсутність гуморального імунітету

13. Хлопчик 1,5 років постійно хворіє піддермією і тричі хворів на пневмонію. У крові знижена кількість імуноглобулінів G і A. Який вид імунодефіциту виник у дитини?

- A. Швейцарський тип
- B. Гіпоплазія виличкової залози
- C. Синдром Віскотта-Олдріча
- D. Гіпогаммаглобулінемія Брутона
- E. Синдром Луї-Бар

14. Чоловік 25 років скаржиться на часті запальні захворювання різної локалізації. Встановлено, що він – ін'єкційний наркоман. Проба на ВІЛ-інфекцію виявилася позитивною. Який з типів клітин імунної системи найбільше уражується при ВІЛ?

- A. Кілери
- B. Нейтрофіли
- C. Плазматичні клітини
- D. -
- E. Хелпери

15. У ВІЛ-інфікованого хворого спостерігається пригнічення активності імунної системи. Ураження яких клітин найбільшою мірою обумовлює стан імунодефіциту у цього хворого?

- A. Т-супресорів
- B. Макрофагів
- C. В-лімфоцитів
- D. Т-кілерів
- E. Т-хелперів

16. У хворого діагностована ВІЛ-інфекція. Які з перерахованих субпопуляцій імунокомпетентних клітин пошкоджуються при СНІДі в першу чергу?

- A. Т-хелпери
- B. НК-клітини
- C. Т-кілери
- D. В-лімфоцити
- E. Макрофаги

17. У хворі аналіз крові виявив ознаки ВІЛ інфекції. Ураження яких імунокомпетентних клітин характерне для СНІДу?

- A. Т-хелперів
- B. Т-кілерів
- C. В-лімфоцитів
- D. Макрофагів
- E. Нейтрофілів

18. У приймальне відділення інфекційної лікарні поступив чоловік 25 років, після обстеження був поставлений діагноз СНІД.



Ураження яких клітин обумовлює стан імунодефіциту?

- A. Т-кілери
- B. Т-хелпери
- C. Т-супресори
- D. Плазмоцити
- E. Тучні клітини (тканинні базофіли)

19. До лікаря-імунолога на прийом звернувся хворий зі скаргами на діарею, втрату ваги за кілька місяців, субфебрилітет, збільшення ЛВ. Лікар запідозрив у пацієнта ВІЛ-інфекцію. Вміст яких імунокомпетентних клітин необхідно досліджувати у даного хворого в першу чергу?

- A. Плазматичні клітини
- B. В-лімфоцити
- C. Т-лімфоцити хелпери
- D. Моноцити
- E. Т-лімфоцити супресори

20. Вірус імунодефіциту людини, маючи на своїй поверхні gp41 і gp120, взаємодіє з клітинами-мішенями організму. Виберіть серед перерахованих Ag лімфоцитів людини, з якими комплементарно зв'язується gp120 вірусу:

- A. CD 8
- B. CD 3
- C. CD 4
- D. CD 19
- E. CD 28

21. У хворого на СНІД різко знижується імунологічна реактивність, що проявляється розвитком хронічних запальних процесів, інфекційних захворювань, пухлинного росту. Клітини якого типу пошкоджує ВІЛ-інфекція, внаслідок чого знижується імунний захист?

- A. Т4-хелпери
- B. Т8-ефектори
- C. Т-супресори
- D. Природні кілери (NK)
- E. В-лімфоцити

22. При обстеженні вагітної жінки з Rh-негативною кров'ю виявлений високий рівень антиеритроцитарних Ат, для зниження якого їй був підшитий шкірний клапоть її Rh-позитивного чоловіка. Через 2 тижні клапоть відторгнувся, мікроскопічно в ньому виявлено порушення кровообігу, набряк, клітинна інфільтрація переважно лімфоцитами, нейтрофілами і макрофагами. Який патологічний процес найбільш вірогідний?

- A. Реакція гіперчутливості негайного типу
- B. Трансплантаційний імунітет
- C. Гранулематозне запалення
- D. Реакція гіперчутливості уповільненого типу
- E. Інтерстиціальне запалення

23. Дитині після аналізу імунограми поставили діагноз первинний ІД гуморального ланки імунітету. Яка з причин може привести до розвитку первинного ІД в організмі дитини?

- A. Спадкові порушення в імунній системі
- B. Порушення реактивності і резистентності організму
- C. Порушення в процесі ембріонального розвитку
- D. Порушення обміну речовин в організмі матері
- E. Токсичне пошкодження В-лімфоцитів

Ф.І.П. студента	Дата	Оцінка	Підпис викладача

## ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ №5 \_\_\_\_\_

### Тема: **АЛЕРГІЯ**

**Актуальність теми.** Наразі людство переживає швидке збільшення частоти алергічних реакцій. Серед причин зростання можна відзначити неправильне харчування, безконтрольне застосування ліків, особливо антибіотиків. Важливим фактором, який обумовлює зростання алергічних хвороб, є розвиток хімічної промисловості, виробництва синтетичних матеріалів, фарб, розчинників та інших хімічних сполук. Поряд зі збільшенням випадків алергічних хвороб, викликаних різними алергенами із зовнішнього середовища, в даний час увагу лікарів привертають алергічні захворювання, викликані ендogenousними алергенами. Сучасні уявлення про механізми різних алергічних реакцій склалися головним чином на підставі експериментального вивчення анафілаксії та алергії.

**Загальна мета** – вивчити причини та механізми виникнення алергічних реакцій у людини і тварин. Вміти моделювати анафілактичний шок в експерименті, для пояснення механізмів основних клінічних проявів анафілаксії.

**Для цього необхідно уміти (конкретні цілі):**

1. Визначити поняття алергії
2. Охарактеризувати основні властивості алергенів та алергійних Ат.
3. Розкрити види та механізми сенсibilізації організму.
4. Дати загальну характеристику алергічних реакцій негайного та уповільненого типу.
5. Розкрити принципи десенсibilізації і її види.

**Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навички.**

**Вміти:**

1. Обґрунтувати взаємозв'язок імунітету і алергії (каф. мікробіології, вірусології та імунології)
2. Обґрунтувати ставлення алергії до реактивності (каф. патологічної фізіології)

### ЗАПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Поняття про алергію.
2. Екзо- і ендoалергени. Сенсibilізація.
3. Класифікація алергічних реакцій, її принципи.
4. Алергічні реакції негайного типу, їх механізми.
5. Анафілаксія. Роль імуноглобулінів Е і тучних клітин.
6. Алергічні реакції сповільненого типу, їх механізм. Роль Т-лімфоцитів.
7. Стадії алергічних реакцій негайного та сповільненого типу.
8. Автоалергія.
9. Десенсibilізація.

# ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

## АЛЕРГІЯ

**Алергія** (грец. *allos* - інший, інший, *ergon* - дія) – це якісно змінена реакція організму на дію речовин антигенної природи, що викликає різні структурні і функціональні порушення.

В основі алергічних реакцій лежить **імунологічний механізм**, і вони є **високоспецифічними** реакціями.

### Етіологія алергії

Аг, що викликав алергію, називається **алергеном**. Залежно від будови алергени бувають **повні і неповні (гаптени)**.

Гаптен стає антигеном тільки після з'єднання з білками тканин організму (метаболіти ліків, прості хімічні речовини).

За своєю природою алергени найчастіше є:

- ✓ білками,
- ✓ білково-полісахаридними або білково-ліпоїдними комплексами (сироваткові, тканинні, бактеріальні алергени),
- ✓ складними сполуками небілкової природи (полісахариди, полісахаридно-ліпоїдні комплекси – алерген домашнього пилу, бактеріальні алергени),
- ✓ простими хімічними речовинами, в т.ч. окремими елементами (бром, йод, хром, нікель).

### Класифікація алергенів

За А.Д. Адо (1970) в залежності від походження розрізняють екзоалергени і ендоеалергени.

**Ендогенні алергени** поділяються на:

#### 1. Природні (первинні).

- ✓ Тканина мозку.
- ✓ Тканина кристалика.
- ✓ Тканина гонад.
- ✓ Тканина ЩЗ.

#### 2. Придбані (вторинні).

- **Неінфекційні:** холодкові, опікові і променеві алергени (індукують в організмі утворення алергенів з молекул організму шляхом денатурації білка та інших макромолекул і вивільнення нових детермінантних груп).
- **Інфекційні:**
  - ✓ Прості.
  - ✓ Комплексні (тканина-мікроб, тканина-токсин, вірус-індуковані), що утворюються під впливом інфекції.

**Екзогенні алергени** поділяються на:

1. **Інфекційні:** бактеріальні, вірусні, грибові (збудники туберкульозу, токсоплазмозу, бруцельозу, віруси кору, грипу, герпесу, інфекційного гепатиту, кандиди, трихофіти, епідермофітія, актиноміцети та ін.).
2. **Неінфекційні:**
  - ✓ Рослинні (пилки, сік рослин).
  - ✓ Лікарські (вакцини, сироватки, антибіотики, сульфаніламід, вітаміни, інсулін, препарати миш'яку, йоду, ртуті та ін.).
  - ✓ Харчові (тваринного і рослинного походження – коров'яче молоко, яйця, м'ясо, риба, цитрусові, полуниця, шоколад та ін.).
  - ✓ Побутові (неорганічні та органічні речовини мікробного походження – пил домашня, бібліотечна, шерсть і лупа домашніх тварин, пух домашніх птахів, отрути перетинчастокрилих, постільні кліщі, корм для риб, миючі засоби та ін.).

- ✓ Прості хімічні речовини (урсол, бензол, формалін та ін.).

## Стадії алергічних реакцій

Незалежно від типу алергічної реакції в її розвитку можна виділити 3 стадії:

### 1. Стадія імунних реакцій (імунологічна). Вона включає:

- ❖ Первинний контакт організму з Аг (сенсibiliзуючий контакт).
- ❖ Період сенсibiliзації (вироблення і накопичення специфічних Ат або сенсibiliзованих Т-лімфоцитів).
- ❖ Взаємодія Аг з Ат (що дозволяє контакт).

Сенсibiliзація буває:

- 1) активною – при імунізації Аг, коли у відповідь включається власна імунна система;
- 2) пасивною – в неімунізованому організмі при введенні йому сироватки крові, яка включає в себе Ат, або клітинні суспензії з сенсibiliзованими лімфоцитами, отриманими від активно сенсibiliзуючого даним Аг донора.

В імунологічній фазі визначаються два ключові моменти алергії – *тип і форма майбутньої алергічної реакції*.

### 2. Стадія біохімічних реакцій (біохімічна, патохімічна)

Біохімічна (патохімічна) стадія полягає в тому, що у відповідь на взаємодію Аг з Ат або Аг з сенсibiliзованими Т-лімфоцитами відбувається *активація клітин-мішеней і біохімічних чинників рідких середовищ* (плазми, тканинної рідини) з вивільненням або утворенням *біологічно активних речовин (БАР)* – медіаторів алергії. Перші медіатори алергії втягують інші клітини-ефектори, інші гуморальні фактори з утворенням вторинних медіаторів.

### 3. Стадія функціональних і структурних змін (патофізіологічна)

Патофізіологічна стадія характеризується появою клінічних симптомів алергії. Клінічні прояви алергії є результатом фармакологічних ефектів медіаторів алергії і, отже, залежать від набору і кількості медіаторів алергії.

Підвищена чутливість організму в таких випадках *специфічна*: вона проявляється по відношенню до алергену, який *раніше викликав стан сенсibiliзації*.

**Неспецифічні алергічні реакції** виникають при першому контакті з алергеном без попередньої сенсibiliзації. Розвиток їх проходить тільки дві стадії – **патохімічну і патофізіологічну**. Алерген, який потрапляє до організму сам викликає утворення речовин, що ушкоджують клітини, тканини і органи.

## Класифікація специфічних алергічних реакцій

Існують різні **класифікації специфічних алергічних реакцій**. З числа існуючих класифікацій найбільшого поширення набула запропонована в 1968 р. Желлом і Кумбсом (P. Gell і R. Coombs), відповідно до якої виділяють **4 типи алергічних реакцій**. На даний час використовують модифіковану класифікацію, з виділенням **5 типів реакцій** (таблиця 1). Кожен з цих типів має особливий імунний механізм і властивий йому набір медіаторів, що визначає клініку захворювання.

Таблиця 1. *Типи алергічних реакцій*

Тип	Найменування типу	Беруть участь в реакції
I	Анафілактичний (реагіновий)	IgE- і рідше IgG4-антитіла
II	Цитотоксичний	IgG- і IgM-антитіла
III	Імунокомплексний (тип Артюса)	IgG-і IgM-антитіла
IV	Сповільнена гіперчутливість	Сенсibiliзовані лімфоцити
V	Рецепторно-опосередкова автосенсibiliзація	Переважно IgG

I, II, III, V типи алергічних реакцій відносяться до категорії реакцій гуморального типу, оскільки еферентною ланкою їх розвитку є В-лімфоцити і алергічні Ат, що відносяться до різних класів Ig. Алергічні реакції IV типу забезпечуються залученням в імунний процес Т-системи лімфоцитів,

макрофагів, клітин-мішенів, які руйнуються.

### 1. Перший тип алергічних реакцій - алергічна реакція негайного типу (реагіновий, IgE-опосередкований, анафілактичний або atopічний тип)

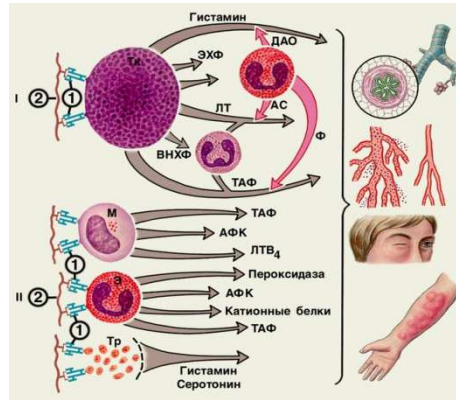


Рис. 2. Загальний механізм розвитку алергічної реакції негайного типу, що має дві фази: розвиток ранньої фази реакції, або класичний шлях (I), і розвиток пізньої фази реакції (II).

У розвитку **ранньої фази реакції (I)** приймають участь тканинні базофіли (лаброцити, мастоцити, опасисті клітини, на яких фіксуються Ат-реагіни (1). При приєднанні до цих Ат відповідних Аг (2) із клітин вивільняються медіатори: гістамін, що підвищує проникність судин і викликає спазм гладких м'язів, еозинофільні хемотаксичні фактори (ЕХФ), що викликають хемотаксис еозинофілів, високомолекулярний нейтрофільний хемотаксичний фактор (ВНХФ), що забезпечує хемотаксис нейтрофілів, тромбоцитарний активуючий фактор (ТАФ), що викликає агрегацію тромбоцитів і вивільнення з них гістаміну і серотоніну. Активовані медіаторами еозинофіли виділяють вторинні медіатори: діамінооксидази (ДАО), арилсульфатазу (АС), активовані нейтрофіли звільняють ТАФ і лейкотрієни (ЛТ).

У розвитку **пізньої фази реакції (II)** беруть участь макрофаги, еозинофіли і тромбоцити. На них також фіксують Ат-реагіни (1). При з'єднанні з відповідним алергеном (2) з клітин вивільняються медіатори, що викликають пошкодження і розвиток запалення, – катіонні білки, активні форми кисню (АФК), пероксидаза, а також тромбоцит-активуючий фактор (ТАФ), лейкотриєн (ЛТВ4).

Розвиток алергічної реакції негайного типу пов'язаний з утворенням Ат, які отримали назву «реагіни». Вони відносяться головним чином до класу IgE. Реагіни утворюються при первинному контакті з Аг і фіксуються на тканинних базофілах (тобто відбувається їх сенсibilізація до причинного Аг. При повторному надходженні Аг ззовні відбувається його взаємодія з Ат і на поверхні сенсibilізованих клітин утворюється комплекс Аг-Ат з їх наступною дегрануляцією сенсibilізованих базофілів з виділенням БАР – гістаміну, лейкотрієнів, хемотаксичних факторів, гепарину, тромбоцитарного активуючого фактору (рис. 2), які впливають на різні органи і тканини та визначають клінічні прояви захворювання. Зазвичай вони виникають через 15-20 хвилин після контакту сенсibilізованого організму зі специфічним алергеном (звідси і назва «реакція негайного типу»).

#### **Наслідки алергічної реакції негайного типу різноманітні:**

- ✓ запалення СО носа (риніт) і очей (кон'юнктивіт);
- ✓ локальний набряк (набряк Квінке);
- ✓ поліноз;
- ✓ бронхіальна астма (БА);
- ✓ кропив'янка;
- ✓ atopічний дерматит (АД),
- ✓ анафілактичний шок.

Атопічна БА, АД, алергічний риніт, полінози належать до групи так званих *атопічних* хвороб. У їхньому розвитку велику роль відіграє спадкова схильність – підвищена здатність відповідати утворенням IgE і алергічною реакцією на дії алергенів.

## 2. Другий тип алергічних реакцій - цитотоксичний (рис. 3)

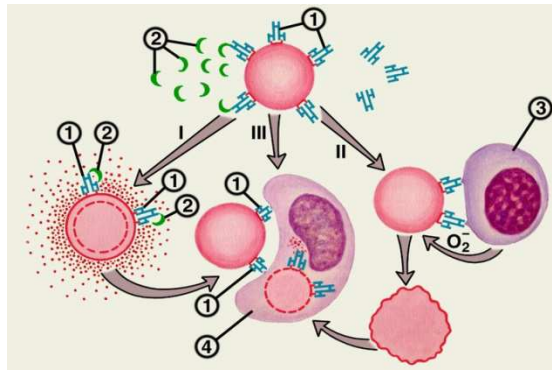


Рис. 3. Загальний механізм розвитку алергічної реакції цитотоксического типу.

У верхній частині рисунка клітина з фіксованими на ній *At* (1), комплемент (2) зображений у вигляді півмісяців.

**I - комплемент-опосередкована цитотоксичність** обумовлена комплементом (2), що приєднується до *At* (1), фіксованих на клітині-мішені. В результаті активації комплемент викликає ушкодження мембрани клітини-мішені, що призводить до її лізису. **II – антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність** викликана приєднанням К-клітин (3), що утворюють супероксидний аніон-радикал ( $O_2$ ), який ушкоджує клітину-мішень (вказано стрілкою). **III - фагоцитоз опсонізованої антитілами клітини-мішені** відбувається шляхом взаємодії *At*, фіксованих на клітині (1), з Fc-рецепторами фагоциту, поглинання клітини-мішені фагоцитом (4) і перетравлення її. Крім цього, фагоцити поглинають клітини-мішені, пошкоджені в результаті комплемент-опосередкованої (I) антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (II).

При цитотоксичних реакціях алергенами (Аг) стають клітини тканини. Зазвичай це відбувається в результаті шкідливої дії лікарських препаратів, ферментів бактерій і вірусів при інфекційних процесах, а також лізосомальних ферментів фагоцитів.

У відповідь на появу змінених клітин утворюються *At*, представлені головним чином класами IgG і IgM. *At* взаємодіють з Аг, фіксуючись на поверхні клітини, що приводить до включення одного з двох цитотоксичних механізмів – комплементарного або механізму антитілозалежної клітинної цитотоксичності. Вид механізму залежить від кількості і характеру *At* (класу, підкласу), які взаємодіють з Аг, фіксованими на поверхні клітини. У першому випадку відбувається активація комплементу, утворюються активні його фрагменти, що спричиняє пошкодження клітин і навіть їх руйнування. У другому випадку до *At*, фіксованих на поверхні клітини-мішені, приєднуються Т-кілери, що утворюють супероксидний аніон-радикал (активну форму кисню), який пошкоджує клітину-мішень. Пошкоджені клітини фагоцитуються макрофагами.

**До цитотоксичного типу реакцій відносяться:**

- ✓ розвиток лейкопенії, тромбоцитопенії, гемолітичної анемії при лікарської алергії,
- ✓ алергічні гемотрансфузійні реакції при переливанні крові,
- ✓ розвиток гемолітичної анемії при гемолітичній хворобі новонароджених,
- ✓ міастенія,
- ✓ постінфарктний і посткомісуротомічний міокардит,
- ✓ дія антиретікулярної цитотоксичної сироватки Богомольця.

## 3. Третій тип алергічних реакцій - пошкодження тканин імунними комплексами (реакція типу Артюса, імунокомплексний тип)

На відміну від першого і другого типів реакцій Аг та *At* не є компонентами клітин, а утворення комплексу Аг-*At* відбувається в крові та міжклітинній рідині. При алергічних реакціях імунокомплексного типу алерген присутній в розчинній формі (бактеріальні, вірусні, грибові Аг,

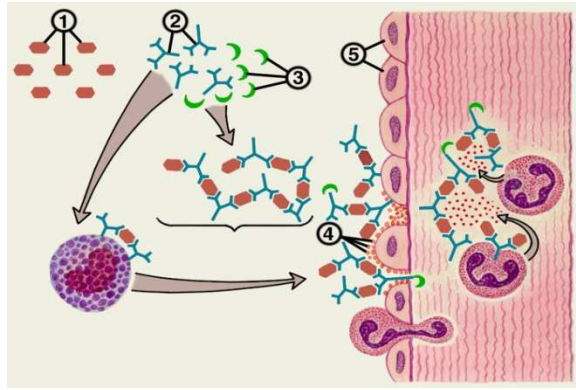


Рис. 4. Загальний механізм розвитку алергічної реакції імунотоксичного типу.

*Імунний комплекс, утворений в результаті з'єднання Аг (1) з Ат (2), відкладається в стінці судини. На ньому фіксується комплемент (3). Комплекси фагоцитуються нейтрофілами, які виділяють лізосомальні ферменти (вказано стрілками). Підвищенню проникності сприяє звільнення базофілами гістаміну і ТАФ, який викликає агрегацію тромбоцитів (4) на ендотеліальних клітинах (5) і стимулює виділення з тромбоцитів гістаміну і серотоніну.*

лікарські препарати, харчові речовини). Утворені Ат відносяться, головним чином, до класів IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> та IgM. Ці Ат називають *преципітуючими* за їх здатність утворювати преципітат при з'єднанні з відповідним Аг. Такий імунний комплекс може відкладатися в тканинах, чому сприяють підвищення проникності судинної стінки, утворення комплексу в невеликому надлишку Аг, зниження активності фагоцитуючих клітин, що веде до пригнічення процесу очищення організму від імунних комплексів і до збільшення часу їх циркуляції в організмі.

Комплекси, які відклалися в тканинах, взаємодіють з комплементом. Утворюються його активні фрагменти, що мають хемотаксичну активність, стимулюють активність нейтрофілів, підвищують проникність судин і сприяють розвитку запалення. Нейтрофіли фагоцитують імунні комплекси і при цьому виділяють лізосомальні ферменти. Посилюється протеоліз в місцях відкладення імунних комплексів. Активується калікреїн-кінінова система. В результаті відбувається пошкодження тканин і, як реакція на це ушкодження, виникає запалення.

Третій тип алергічних реакцій є провідним у розвитку:

- ✓ сироваткової хвороби,
- ✓ екзогенного алергічного альвеоліту,
- ✓ деяких випадків лікарської алергії,
- ✓ харчової алергії,
- ✓ ряду автоалергічних захворювань (ревматоїдного артриту, СЧВ та ін.),
- ✓ гломерулонефриту,
- ✓ місцевих реакцій за типом експериментального феномену Артюса.

#### **4. Четвертий тип алергічних реакцій – алергічна реакція уповільненого типу (гіперчутливість сповільненого типу, клітинна гіперчутливість)**

При цьому типі реакцій роль Ат виконують сенсibilізовані лімфоцити, що мають на своїх мембранах структури, аналогічні Ат (рис. 5). Реакція сповільненого типу в сенсibilізованому організмі проявляється через 24-48 годин після контакту з алергеном.

В основі реакцій сповільненого типу лежить утворення так званих сенсibilізованих Т-лімфоцитів (Т-кілерів). При хронічних інфекціях, таких як туберкульоз, токсоплазмоз, вірусний гепатит, збудник розмножується внутрішньоклітинно і виникає необхідність знищення інфікованих клітин, що і здійснюють Т-кілери, здатні впізнавати інфіковані клітини. У процесі цієї реакції виділяються інтерлейкіни, інші медіатори, що залучають до місця подій спочатку нейтрофіли. Потім нейтрофільна інфільтрація змінюється мононуклеарною, з'являються епітеліоїдні клітини і формується гранульома.

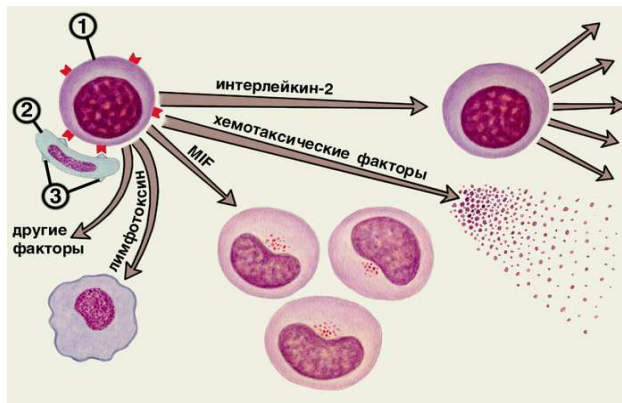


Рис. 5. Загальний механізм розвитку алергічної реакції сповільненого типу.

Після утворення комплексу, що складається з сенсibilізованого лімфоцита (1) і клітини-мішені (2), що містить Аг (3), відбувається виділення різних лімфокінів (ІЛ-2, що стимулює В-лімфоцити), хемотаксичних факторів (що викликають хемотаксис лейкоцитів), фактора, що інгібує рух макрофагів (MIF) і викликає їх накопичення, а також лімфотоксин, який пошкоджує розташовані поруч клітини, та інших факторів.

Контактні дерматити також викликаються реакціями сповільненого типу: прості хімічні сполуки, наприклад, солі хрому, приєднуються до білків клітин шкіри, і ці білки стають чужорідними для організму (авто-Аг). Розвивається сенсibilізація, а при повторних контактах із алергеном виникає захворювання.

**До реакцій сповільненого типу відносяться:**

- ✓ бактеріальна алергія, тобто що супроводжує інфекційні захворювання (у зв'язку з особливою виразністю алергічного компонента цих захворювань вони називаються інфекційно-алергічними): туберкульоз, лепра, бруцельоз, сифіліс, грибові захворювання шкіри і легенів, протозойні інфекції, інфекційно-алергічні бронхіальна астма, риніт, кон'юнктивіт,
- ✓ алергічний контактний дерматит,
- ✓ вірусний гепатит,
- ✓ реакція відторгнення гомотрансплантату.

Часто ІV тип алергії є провідним у патогенезі аутоімунних захворювань.

## 5. П'ятий тип алергічних реакцій – рецепторно-опосередкована алергічна реакція негайного типу

У ролі Аг при зазначених реакціях виступають нейромедіатори, або гормони (ацетилхолін, інсулін, ТТГ), що індукують синтез Ат, головним чином класу IgG, які взаємодіють зі структурами, розташованими в рецепторному комплексі, викликаючи стимулюючий або інгібуючий ефект на клітину-мішень.

При реалізації реакцій цього типу **пошкодження клітин не настає**, а, навпаки, відбувається активація або пригнічення функції клітин. Особливістю цих реакцій є те, що в них беруть участь Ат, що не мають комплементзв'язуючої активності. Якщо такі Ат спрямовані проти компонентів клітинної поверхні, що беруть участь у фізіологічній активації клітин (наприклад, проти рецепторів фізіологічних медіаторів), то вони будуть викликати стимуляцію даного типу клітин.

Так, взаємодія Ат з Аг-детермінантами, що входять в структуру рецептора ТТГ, призводить до реакції, аналогічної дії самого гормону, тобто стимуляції тиреоїдних клітин і продукції ЦЗ гормонів. Фактично такі Ат відносяться до *аутоімунних Ат*. Цей імунний механізм лежить в основі розвитку дифузного токсичного зобу. Описано можливість *інгібуючого впливу* Ат на клітини і пригнічення ефектів інсуліну.

Включення того чи іншого імунного механізму визначається **властивостями Аг і реактивністю організму**.



Умови можуть бути зовнішніми (кількість алергену, тривалість і характер його дії) і внутрішніми. Внутрішні умови представлені в узагальненому вигляді *реактивністю організму*, яка в значній мірі визначає, бути захворювання чи ні. Тому можна змінювати реактивність організму в напрямку, що утруднює реалізацію дії потенційних алергенів.

## Алергічні реакції негайного типу: основні клінічні форми

### Бронхіальна астма (БА)

Згідно глобальної стратегії лікування та профілактики бронхіальної астми (**Global Initiative for Asthma, GINA**) у 2006 році БА визначалася як «хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, в якому беруть участь багато клітин і клітинних елементи. Хронічне запалення обумовлює розвиток *бронхіальної гіперреактивності*, яка призводить до повторюваних епізодів свистячих хрипів, задишки, почуття закладеності в грудях і кашлю, особливо вночі та рано вранці. Ці епізоди пов'язані з розповсюдженою, але змінюючою за своєю виразністю *обструкцією дихальних шляхів* у легенях, яка часто буває оборотною або спонтанною, або під дією лікування».

У 2014 році це визначення було дещо змінене стало таким: БА – гетерогенне захворювання дихальних шляхів, що зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Воно визначається історією респіраторних симптомів, таких як свистячі хрипи, задишка, закладеність в грудях і кашель, які розрізняються за часом виникнення, частотою та інтенсивністю, і виявляються разом з варіабельною обструкцією дихальних шляхів.

### Етіологічна класифікація БА:

- ◆ екзогенна БА,
- ◆ ендогенна БА,
- ◆ БА змішаного генезу.

**Екзогенна БА** - напади викликаються при впливі на дихальні шляхи алергену, що надходить із зовнішнього середовища (пилки рослин, цвілеві грибки, шерсть тварин, мілину-чайшого кліщі, що знаходяться в домашнього пилу). Особливим варіантом є *атопічна бронхіальна астма*, викликана спадково-обумовленою схильністю до алергічної реакції.

**Ендогенна БА** - напади викликаються при впливі таких факторів, як інфекція, фізичне навантаження, холодне повітря, психоемоційні подразники.

**БА змішаного генезу** - напади можуть виникати як при впливі на дихальні шляхи алергену, так і при впливі перерахованих вище факторів.

### Найчастіше зустрічаються такі фенотипи БА:

- ✓ **алергічна астма:** один з найпоширеніших фенотипів. Зазвичай характеризується початком у дитячому віці і асоціюється з алергічними захворюваннями в анамнезі. Як правило, має місце еозинофільний характер запалення в мокротинні, успішно лікується з використанням інгаляційних кортикостероїдів (ІКС);
- ✓ **неалергічна астма:** у деяких пацієнтів БА пов'язана з алергічними станами, характеризується різноманітними клітинними механізмами запалення і відносно меншою ефективністю ІКС;
- ✓ **астма з пізнім початком:** у деяких пацієнтів, особливо у жінок, БА дебютує у дорослому віці. БА зазвичай має неалергічну природу і вимагає підвищених доз ІКС або має відносну рефрактерність до ІКС;
- ✓ **астма з фіксованою бронхообструкцією:** у частини астматиків з тривалим анамнезом захворювання (часто нелікована БА) внаслідок ремоделювання бронхіального дерева розвивається необоротна обструкція;
- ✓ **астма з ожирінням:** деякі астматики з супутнім ожирінням мають виражену респіраторну симптоматику, незважаючи на відносно нетяжку обструкцію і мало виражене запалення в дихальних шляхах.

БА характеризується складним патогенезом, що включає імунологічні і неімунологічні механізми.

Істотну роль в патогенезі відіграють імунологічні пошкодження (реакції I-IV типів), що призводять до вироблення ряду медіаторів, особливо МРС-А (повільно реагуючої субстанції анафілаксії, або лейкотрієни С4 і D4) і фактору, активуючого тромбоцити, які обумовлюють тривалий спазм мускулатури бронхів і розвиток емфіземи легенів.

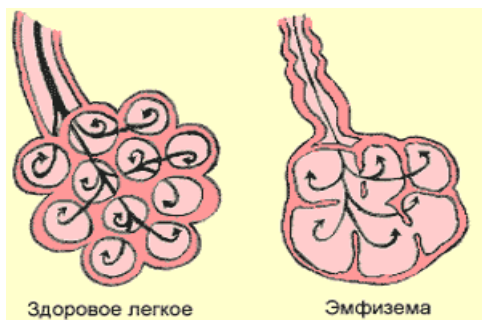


Рис. 6.  
Будова альвеол в нормі і при емфіземі.

Патологічні зміни, що призводять до **обструкції бронхів**, зачіпають СО, підслизовий шар і м'язову оболонку бронхіального дерева. Патологічний процес поширюється від трахеї і великих бронхів до термінальних бронхіол. До звуження бронхів призводять такі причини:

- ✓ **Утворення слизових пробок.** При астмі утворюється густий, в'язкий слиз, що містить слизовий епітелій бронхів, еозинофіли, кристали Шарко-Лейдена. Слиз може частково або повністю закупорювати просвіт бронхів.
- ✓ **Зміни стінки бронхів.** При астмі кількість клітин зменшується, а келихоподібні клітини, які секретують слиз, кількісно збільшуються і піддаються гіперплазії. Виникають також еозинофільна інфільтрація, набряк і потовщення базальної мембрани. В підслизовому шарі спостерігаються інфільтрація еозинофілами, нейтрофілами, лімфоцитами і макрофагами, гіпертрофія і набряк залоз. М'язова оболонка бронхів гіпертрофується.
- ✓ **Спазм гладенької мускулатури бронхів** є найбільш імовірною причиною гострих коротко часних нападів. Тривалість нападів і несприйнятливість до лікування обумовлені закупоркою бронхів слизовими пробками і набряком СО бронхів.

Через обструкцію бронхів частина повітря затримується в альвеолах, що призводить до перерозтягнення легень і подовження видиху. Надмірний опір дихальних шляхів призводить до збільшення роботи дихання, що веде до включення допоміжних м'язів, задишки. У процес можуть бути залучені великі і середні бронхи, однак частіше на перший план виступає *обструкція дрібних бронхів*.

Обструкція веде до збільшення залишкового об'єму, зменшення ЖЄЛ і підвищенню загальної ємності легень. Внаслідок обструкції дихальних шляхів знижується їх вентиляція. У нормі знижується перфузія погано вентильованих ділянок, але при астмі це відбувається далеко не завжди; рівновага між вентиляцією і перфузією порушується, що призводить до зниження  $PaO_2$ .

При легких і середньотяжких нападах БА виникає гіпервентиляція, яка призводить до зменшення  $PaCO_2$  і дихального алкалозу. При важких і тривалих нападах розвивається гіповентиляція, підвищується  $PaCO_2$  і виникає дихальний ацидоз. Перерозтягнення легень і зниження  $PaO_2$  в альвеолах викликають капілярспазм альвеол і підвищення тиску в легеневій артерії.

**Кропив'янка.** Захворювання, що виявляється характерними шкірними елементами у вигляді поодиноких або множинних сверблячих пухирів і папул рожевого, фарфорового або перламутрового забарвлення з чіткими межами, які виступають над поверхнею шкіри (рис. 7 і 8). Протягом життя виникає у 15-20% людей.

В основі патогенезу кропив'янки лежать підвищення проникності судин і розвиток набряку тканини під впливом медіаторів, що звільняються із тканинних базофілів (мастоцитів) і базофілів крові. Головне місце в розвитку алергічної кропив'янки займає реакційний механізм, проте кропив'янка може розвиватися за *другим типом* імуного ушкодження (при переливанні крові) та *імунокомплексним* (при введенні пеніциліну, антитоксичних сироваток).



Рис. 7 і 8.  
Гостра кропив'янка.

**Класифікація.** Залежно від чинника, що викликає активацію тканинних базофілів, розрізняють імунологічну і неімунологічну форми кропив'янки.

#### *Імунологічна кропивниця*

- IgE-опосередкована. Причини – алергени (лікарські, харчові, гельмінтів).
- Комлементзалежна. Причини – спадковий або набутий дефіцит C1q-інактиватора, аутоімунні захворювання.
- Контактна. Причина – контактні алергени.

#### *Неімунологічна кропив'янка*

- Пов'язана з прийомом гістаміноліберинів (ЛЗ, декстран, бензоати, харчові продукти – полуниця, креветки).
- Вживання продуктів, що містять гістамін та інші вазоактивні аміни (деякі види сирів, риба сімейства тунцевих, копченості, кисла капуста та ін.).
- Викликана впливом фізичних факторів (холод, тепло, фізичне навантаження).

**За перебігом розрізняють гостру і хронічну (персистоючу > 6 тижнів) кропив'янку.**

#### *Гостра кропив'янка*

- Часто викликана імунними механізмами (харчові, лікарські алергени, укуси комах) або дією гістамінолібераторів.
- Проходить через кілька годин.
- Може протікати у вигляді одиничного епізоду.

#### *Хронічна кропив'янка*

- Перситує > 6 тижнів.
- Викликана частіше неімуними механізмами, у т.ч. системними захворюваннями.
- Часто (в межах 70% випадків) першопрчина залишається нез'ясованою.

#### **Клінічні форми кропив'янки**

- ❖ Холодова кропив'янка. Розвивається при впливі холоду. Може виявитися фатальною при загальному охолодженні (холодова кропив'янка з масивним вивільненням гістаміну).
- ❖ Холінергічна кропив'янка (теплова кропив'янка). Невеликі папули (5-10 мм), що виникають внаслідок перегріву (лазня, гарячий душ).
- ❖ Кропив'янка фізичної напруги. Провокується фізичним навантаженням; проявляється у вигляді холінергічної кропив'янки, набряку судин, свистячого дихання, артеріальної гіпотензії. Її розвиток часто пов'язаний з прийняттям алергенної їжі.
- ❖ Дермографічна (механічна) – лінійні папули і почервоніння шкіри в результаті механічного подразнення.
- ❖ Сонячна кропив'янка – результат впливу сонячного світла. Розрізняють декілька типів, в залежності від довжини хвиль світла, які індукують реакції. Більшість реагує на ультрафіолет. Починається через кілька хвилин; проходить через 1-2 години після інсоляції.
- ❖ Кропив'янка від впливу тиску – виникає через 4-6 години здавлення шкіри (еластичні панчохи, взуття і т.і.).

- ❖ Аквагенна кропив'янка – рідкісна форма. Невеликі папули після контакту з водою при будь-якій температурі.
- ❖ Ідіопатична кропив'янка – першопричина неясна.

### **Клінічна картина**

- ✓ Поодинокі або множинні висипання у вигляді пухирів і папул, які виступають над поверхнею шкіри, з кільцеподібною гіперемією і чіткими контурами.
- ✓ Швидкий початок (традиційно з сильного свербіння).
- ✓ Висипання можуть поєднуватися з судинним набряком.
- ✓ Розміри елементів коливаються від 12 мм (найбільш типово для холінергічної кропив'янки) до 15-20 см і навіть більше; іноді елементи зливного характеру.
- ✓ Відсутність пігментації, рубців і плям після зникнення висипки (важливо для диференціальної діагностики).
- ✓ Може розвинутися генералізована анафілактична реакція, потенційно фатальна.

**Набряк Квінке** (гігантська кропив'янка або ангіоневротичний набряк) – скупчення великої кількості трансудату в підшкірній клітковині і шкірі, найчастіше в ділянці губ, повік, геніталій, СО язика і гортані, що може викликати асфіксію.

Особливість набряку Квінке, що не супроводжується свербінням, – розвиток глибокого і одночасно великого дифузного, уртикарного набряку, який, як і типові для кропив'янки пухирі, є відносно нестійким. Характерною особливістю є також рецидиви *in loco* (на тому ж місці).

Ангіонабряк розвивається приблизно у кожного другого пацієнта з гострою або хронічно рецидивуючою кропив'янкою.

Патогенез набряку Квінке аналогічний такому при кропив'янці.

**Полінози** (від лат. *Pollen* - пилок) – хронічні сезонні алергічні захворювання, викликані пилом рослин. У медичній літературі поліноз називають по-різному: весняний катар, сінна лихоманка (пропасниця), сезонний риніт і кон'юнктивіт, пилкова астма.

Розвитку полінозу сприяє ряд факторів: обтяжена спадковість (виявляється у 60-80% хворих), паління, зловживання алкоголем, часті ГРВІ, стреси, порушення режиму і характеру харчування, забруднення навколишнього повітря.

Поліноз викликають алергени пилку в основному вітроз запилюваних рослин (дерев, злакових трав, бур'янів). Алергенні властивості пилових зерен обумовлені білками, зосередженими переважно в їх оболонці. Є подібність між алергенами різних видів пилку. Аг присутні не тільки в пилових зернах, а й в інших частинах рослин (насінні, листі). Це є причиною формування у хворих на полінози перехресної харчової алергії та нестерпності ліків, що виготовляються з лікувальних трав (фітопрепаратів).

**Симптоми полінозу** нагадують застуду, але без підвищеної Т°:

- чхання,
- рясні водянисті виділення з носа або закладеність носа,
- почервоніння повік, слъзотеча,
- свербіж повік і носа, іноді навіть свербіж піднебіння і язика,
- в гіршому випадку сухий кашель, утруднене дихання.

Рідко зустрічаються шкірні висипи із свербіжем. Як правило, у хворого з'являються не всі відразу перераховані симптоми, а тільки один-два.

### **Імунокомплексні реакції**

**Сироваткова хвороба** виникає через 7-12 днів після парентерального введення з лікувальною метою сироваток (протиправцевої, протидифтерійної, антирабічної, антилімфоцитарної). Проявляється висипанням на шкірі, сверблячкою, набряком, нездужанням, підвищенням Т° тіла, болем у суглобах і м'язах, порушенням роботи серця, збільшенням ЛВ, протеїнурією.

У розвитку сироваткової хвороби бере участь кілька механізмів, з яких головним є ушкоджуюча дія імунних комплексів. Одночасно з введенням сироватки утворюються Ат, що відносяться до реакинов, які включають алергічну реакцію I типу.

**Лікарська алергія.** Механізм алергічних реакцій на лікарські препарати різноманітні і складні. В основі *істинних алергічних реакцій* лежать імунологічні реакції (алергічні реакції III типу). *Псевдоалергічні реакції* на лікарські препарати не мають в основі свого патогенезу імунологічної стадії.

Найважливішим механізмом псевдоалергічних реакцій на лікарські препарати є вивільнення під дією лікарського засобу гістаміну та інших медіаторів алергії з мастоцитів (тканинних базофілів) і базофілів крові, активація препаратом компонентів системи комплементу, вплив на шляхи метаболізму арахідонової кислоти і вплив на кінінову систему організму. Крім того, розвиток псевдоалергічних реакцій залежить від властивостей лікарського препарату (лібераторів гістаміну та ін.). Від генетичних чинників, що впливають на метаболізм препарату, а також від наявних патологічних змін в різних органах і системах організму (порушення функції печінки, ШКТ, ЦНС).

Алергію на ліки в основному викликають такі **групи препаратів**:

- ✓ Повноцінні Аг: ксеногенні сироватки і Ig, які вводять з лікувальною або профілактичною метою, деякі гормони (адиурекрин, кортикотропін, інсулін).
- ✓ Бета-лактамі антибіотики групи пеніциліну.
- ✓ Сульфаніламідні препарати.
- ✓ Переважно контактні сенсibiliзатори, що викликають алергічний дерматит (аміноглікозиди, формальдегід, сполуки металів, анестезин, нітрофури і ін.).

Переважає більшість груп інших ліків дає псевдоалергічні реакції (рентгеноконтрастні заоби, плазмозамінні розчини, похідні піразолону, антибіотики різних груп та ін.).

**Клінічна картина** характеризується розвитком алергічних реакцій негайного або сповільненого типу: анафілактичного шоку, гострої алергічної кропив'янки або набряку, бронхоспазму, картини, що нагадує сироваткову хворобу, контактних алергічних дерматитів та ін.



Рис. 11. Алерготоксикодермія, викликана еритроміцином. Еритема з крупнопластинчатим злущенням на щоках.



Рис. 12. Алергічний дерматит, викликаний застосуванням розчину йоду. Бульозні висипання на тильній поверхні кисті.

Алергічні реакції при лікарської алергії, як правило, виникають не на один конкретний препарат, а на їх групу, що викликає перехресні реакції за рахунок антигенної спорідненості метаболітів та їх кон'югатів, що утворюються в організмі. В інших випадках загальними є аналогічні шляхи впливу ліків на патохімічні процеси (наприклад, на метаболізм арахідонової кислоти).

**Ідіосинкразія** (грец. *Idios* - власний, свій, *synkrosis* – зміщення) – особлива чутливість деяких людей до окремих харчових речовин або лікарських препаратів.

### **Експериментальна імунокомплексна реакція (феномен Артюса)**

Артюс і Бретон (1903), а потім Г.П. Сахаров (1905) вводили кроликам підшкірно конячу сироватку в дозі 3-5 мл кожні 5-6 днів. Вже після 3-4 ін'єкцій на місці введення сироватки з'являвся інфільтрат, який не зникав протягом 2-х днів. Після 5-6 ін'єкцій з'являються явища різкого запалення з некрозом і набряком тканини (алергічне, гіперергічне запалення). Розвиваються порушення в кровоносних судинах (лейкоцитарні тромби → некроз), в основній речовині СТ, в нервових закінченнях і нервових стовбурах.

Механізм зазначених явищ - III тип алергічної реакції за Кумбсом і Джеллом. Феномен Артюса можна відтворити у мурчаків. У людини можна спостерігати артюсоподібні реакції.

## Алергічні реакції сповільненого типу

**Туберкулінова проба (Манту).** У місці введення туберкуліну через 48-72 години розвивається запалення з інфільтрацією тканини лейкоцитами, набряком і гіперемією; можливий некроз тканин. Туберкулінова проба є відображенням бактеріальної алергії, характерною для інфекційно-алергічних захворювань.

**Контактний дерматит.** Розвивається при контакті шкіри з органічними або неорганічними хімічними сполуками (феноли, барвники, метали – кобальт і нікель, миючі та косметичні засоби).

**Відторгнення трансплантата.** Виникає внаслідок антигенної відмінності тканини, яку пересаджують від того комплексу Аг, до якого в організмі сформувалася імунологічна толерантність.

## Автоалергія

Розвивається в результаті вироблення Аг або сенсibilізованих Т-лімфоцитів, що взаємодіють з Аг власного організму, тобто по II-му і IV-му механізмам за Кумбсом і Джеллом. Це може відбуватися при:

- демаскування Аг – пошкодження гістогематичних бар'єрів (у ГМ, кришталику, ЩЗ і статевих залозах);
- зняття імунологічної толерантності до нормальних компонентів тканини;
- соматичних мутаціях (поява клітин, що мають антигенні властивості);
- мутації імуніцитів та ін.

## Десенсибілізація

Десенсибілізація – це виведення організму зі стану сенсibilізації.

### Шляхи десенсибілізації:

1. Пригнічення вироблення Аг:
  - усунення алергену;
  - відтворення специфічної толерантності (пренатальне або неонатальне введення даного Аг; у дорослих – великі дози розчинної Аг);
  - імунодепресивні стани (опромінення, імунодепресанти, антилімфоцитрна сироватка).
2. Специфічна десенсибілізація за Безредком (введення в малих дозах алергену, оскільки БАР, що вивільняються при цьому, швидко інактивуються самим організмом і не викликають патогенних ефектів).
3. Десенсибілізацію можуть спричинити речовини, що діють на НС (неспецифічна десенсибілізація) – хлоралгідрат, адреналін, атропін та ін.
4. Інактивація БАР.
5. Захист клітин від дії БАР.
6. Корекція патофізіологічних порушень.

## ЗАВДАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ САМОПІДГОТОВКИ

### Тестові завдання

#### 1. Для алергічної реакції I (анафілактичного) типу характерні:

1. провідна роль у патогенезі Ig класу E
2. реакція проявляється відразу або протягом 15-20 хв після повторного контакту з алергеном
3. реакція проявляється через 6-8 год після повторного контакту з алергеном

4. в механізмі розвитку проявів захворювання основну роль грають гістамін, брадикінін, лейкотрієни
  5. в механізмі розвитку проявів захворювання основну роль грають лімфокіни
- відповідь \_\_\_\_\_

#### 2. Для алергічної реакції IV (клітинно-опосередкованого) типу характерні:

1. провідна роль у патогенезі сенсibiliзованих Т-лімфоцитів
2. реакція починає проявлятися через 6-8 год і досягає максимуму через 24-48 год після повторного контакту з алергеном
3. реакція починає проявлятися відразу або протягом 15-20 хв.
4. в механізмі розвитку проявів захворювання основну роль відіграють лімфокіни
5. в механізмі розвитку проявів захворювання провідну роль відіграють гістамін, брадикінін, лейкотрієни

відповідь \_\_\_\_\_

**3. До алергічних реакцій негайного типу відносяться:**

1. реакція нейтралізації БАР
2. інфекційно-алергічні реакції (туберкульозного типу)
3. анафілактичні та atopічні реакції
4. реакції, викликані імунними комплексами
5. цитолітичні алергічні реакції

відповідь \_\_\_\_\_

**4. Які речовини відносять до медіаторів алергічних реакцій негайного типу?**

1. Лізоцим
2. Гістамін
3. Фактор бласттрансформації Т-лімфоцитів
4. Гаптени
5. Лейкотрієни
6. Кініни
7. Серотонін

відповідь \_\_\_\_\_

**5. Вкажіть фактори, що визначають розвиток atopії:**

1. наявність у тканинах і біологічних рідинах реактивів
2. одноразова дія алергену
3. повторний вплив алергену
4. гіперактивність макрофагів
5. спадкова схильність
6. гіперактивність Т-кілерів
7. специфічна хімічна структура алергенів

відповідь \_\_\_\_\_

**6. Вкажіть речовини, що викликають бронхоспазм при алергії:**

1. норадреналін
2. фактор бласттрансформації Т-лімфоцитів
3. гістамін
4. гіалуринова кислота
5. лейкотрієни С4, D4, E4
6. компоненти комплементу С3а і С5а

відповідь \_\_\_\_\_

**7. Вкажіть медіатори алергії сповільненого типу, які відносяться до лімфокінів:**

1. лімфотоксин
2. біогенні аміни
3. фактор гальмування міграції макрофагів
4. кініни
5. ІЛ2 (фактор росту Т-лімфоцитів)
6. γ-інтерферон
7. фактор бласттрансформації Т-лімфоцитів

відповідь \_\_\_\_\_

**8. Вкажіть способи неспецифічної десенсибілізації організму при алергічних реакціях:**

1. застосування антигістамінних препаратів
2. повторне введення малих, поступово зростаючих доз алергену
3. загальна анестезія (наркоз)
4. застосування кортикостероїдних препаратів
5. штучне переливання крові
6. усунення з периферичної крові Іg (наприклад, шляхом плазмаферезу)

відповідь \_\_\_\_\_

**9. Яким способом проводять специфічну гіпосенсибілізацію організму при алергічних реакціях?**

1. Парентеральним введенням того антигістамінного препарату, який усуває алергічну реакцію у даного пацієнта.
2. Застосуванням кортикостероїдних препаратів.
3. Повторним введенням малих, поступово зростаючих доз алергену.
4. Введенням анестетику в місце останнього попадання алергену в організм.

відповідь \_\_\_\_\_

### Тестові завдання Крок-1

1. У відповідь на застосування знеболюючого засобу при екстракції зуба у хворого з'явилися: виражений набряк тканин ниж-

ньої і верхньої щелеп, висип на шкірі обличчя, почервоніння, свербіж. Який патологічний процесів в основі реакції на анестетик?

- A. Токсична дія препарату
- B. Запалення
- C. Алергія
- D. Недостатність кровообігу
- E. Порушення лімфовідтоку

2. У хворого в серпні після роботи на дачі розвинулося стан, охарактеризований лікарем як стан підвищеної і якісно зміненої реакції на надходження в організм сполук антигенної або гаптенової природи. Який з станів найбільш підходить під описану лікарем характеристику?

- A. Анафілаксія
- B. Параалергія
- C. Алергія
- D. Тахіфілаксія
- E. Імунологічна толерантність

3. Пацієнту перед екстракцією зуба була проведена провідникова анестезія новокаїном, після введення якого з'явилися набряк і гіперемія навколо місця уколу, свербіж шкіри, загальна слабкість, гіпотензія, рухове збудження. Як називається це ускладнення?

- A. Алергія
- B. Ідіосинкразія
- C. Тахіфілаксія
- D. Лікарська залежність
- E. Запалення

4. Чоловікові 30 років було травмовано праве яєчко. Через 6 тижнів, коли запальний процес яєчка закінчився, з'явився біль в лівому яєчку. Об'єктивно: шкіра над яєчком червоного кольору, набряклість. Який процес в основі цього пошкодження?

- A. Автоалергія
- B. Параалергія
- C. Гетероалергія
- D. Феномен Артюса
- E. Феномен Овері

5. У юнака 20 років травмовано праве яєчко. Яку небезпеку це може представляти для лівого (здорового) яєчка на 2-3-му тижні після травми?

- A. Розвиток інфекційного процесу
- B. Демаскування Аг і виникнення пошкодження антитілами
- C. Розвиток атрофії
- D. Розвиток гіпертрофії
- E. Не загрожує ні чим

6. Хворому для знеболення при видавленні каріозного зуба був введений розчин новокаїну. Через кілька хвилин впав АТ, ста-

лася втрата свідомості, виникла задишка, судоми. Яка причина анафілактичного шоку?

- A. Токсична дія новокаїну
- B. Сенсibiliзація до новокаїну
- C. Десенсибилізація організму
- D. Автоалергічний стан
- E. Параалергія

7. Для моделювання анафілактичного шоку у морської свинки провели пасивну сенсibiliзацію. Що слід ввести з метою пасивної сенсibiliзації?

- A. Специфічні імуноглобуліни
- B. Кінську сироватку
- C. Сенсibiliзовані Т-лімфоцити
- D. Тканинні базофіли
- E. В-лімфоцити

8. Хворому для знеболення при видавленні каріозного зуба стоматологом був введений розчин новокаїну. Через кілька хвилин у хворого з'явилися симптоми: падіння АТ, збільшення ЧД, судоми. До якого типу алергічних реакцій можна віднести цей стан?

- A. Анафілактичного
- B. Цитотоксичного
- C. Імунокомплексного
- D. Сповільненої гіперчутливості
- E. Стимулюючого

9. Жінка 27 років звернулася зі скаргами на свербіж і печіння в очах, сльозотечу, чхання, виділення з носа. Симптоми з'явилися після поїздки за місто влітку. Діагностовано поліноз. Який тип алергічної реакції розвився?

- A. Цитотоксична
- B. Реакція утворення імунних комплексів
- C. Сповільнена чутливість
- D. Анафілактична
- E. Стимулююча

10. Відразу після повторного введення антибіотику у пацієнта з'явилися задишка, відчуття страху, зниження АТ. Алергічні реакції якого типу лежать в основі цього стану?

- A. Гуморальна цитотоксичність
- B. Імунокомплексні
- C. Клітинна цитотоксичність
- D. Анафілактичні
- E. Стимулюючі

11. У пацієнтки 23 років виявлено, що після використання нової губної помади з'явилися набряк і свербіж губ, а через 2 дні - скоринки на червоній облямівці губ. Який тип алергічної реакції?

- A. Анафілактична



- В. Цитотоксична
- С. Імунокомплексна
- Д. Сповільнена
- Е. Стимулююча

12. У чоловіка наприкінці весни з'являються ознаки риніту, почервоніння кон'юктиви очей. У крові виявлено підвищений вміст еозинофілів. Який тип алергічної реакції?

- А. Анафілактичний
- В. Цитотоксичний
- С. Імунокомплексний
- Д. Гіперчутливість сповільненого типу.
- Е. Стимулюючий

13. Під час сінокосу у одного з робочих піднялася  $T^{\circ}$  тіла, з'явився озноб, сльозотеча, нежить. Робочий сказав, що у нього це спостерігається щорічно в такий час. Який тип алергічної реакції за Кумбсом і Джеллом?

- А. Тип II
- В. Тип I
- С. Тип III
- Д. Тип IV
- Е. Тип V

14. Чоловікові 37 років при лікуванні гострого пульпіту був введений розчин новокаїну. Через кілька хвилин у пацієнта розвинувся анафілактичний шок. З яким Ig, головним чином, взаємодіє в організмі Ag при даній алергічній реакції?

- А. IgM
- В. IgA
- С. IgE
- Д. IgD
- Е. IgG

15. У стоматологічному кабінеті поліклініки після введення лідокаїну у хворого розвинувся анафілактичний шок. Які з Ig зумовлюють розвиток анафілактичного шоку?

- А. Ig M
- В. Ig A
- С. -
- Д. Ig E
- Е. Ig D

16. Жінка 54 років звернулася до лікаря зі скаргами на непереносимість курячих яєць, яка з'явилася недавно. Антигістамінні препарати, які призначив лікар, приводили до деякого поліпшення стану хворої. Які Ат могли сприяти розвитку цієї реакції?

- А. Ig A
- В. Ig D
- С. Ig G

- Д. Ig M
- Е. Ig E

17. У пацієнта, після лікування у стоматолога, з'явилися сверблячі червоні п'ятна на шкірі. Діагностована кропив'янка. Який компонент імунної системи вступив у взаємодію з алергеном при цьому типі алергічної реакції?

- А. IgE
- В. Т-хелперами
- С. Т-ефекторами
- Д. IgA
- Е. IgM

18. Чоловікові 44 років, з гострою пневмонією призначили пеніцилін внутрішньом'язово. Після проведення ін'єкції стан хворого різко погіршився: з'явилася задишка, хворий покритися холодним потом. Пульс 140/хв., слабкого наповнення. АТ 90/40 мм рт.ст. Яке ускладнення найбільш імовірно виникло?

- А. Анафілактичний шок
- В. Тромбоемболія легеневої артерії
- С. Кардіогенний шок
- Д. Інфекційно-токсичний шок
- Е. -

19. Чоловікові 40 років, при лікуванні пульпіту був введений розчин лідокаїну. Через кілька хвилин у хворого розвинулася тахікардія, різке зниження АТ. Який стан розвинувся у хворого?

- А. Анафілактичний шок
- В. Краш-синдром
- С. Бронхіальний спазм
- Д. Стрес-адаптаційний синдром
- Е. Опіковий шок

20. У хворого після введення протиправцевої сироватки розвинувся анафілактичний шок. Які клітини виділяють медіатори при класичному варіанті анафілаксії?

- А. Тканинні базофіли
- В. Еозинофіли
- С. Т-лімфоцити
- Д. Нейтрофіли
- Е. В-лімфоцити

21. У пацієнта, через 30 хв. після лікування у стоматолога, з'явилися червоні сверблячі плями на шкірі обличчя і слизової рота. Був поставлений діагноз кропив'янка. Яке з БАР, що викликає розширення судин і появу свербіжу, вивиділяється при цьому типі алергічної реакції?

- А. Простагландин E2
- В. Лейкотрієн B4

- C. Інтерлейкін-1
- D. Брадикінін
- E. Гістамін

22. При розвитку анафілактичних реакцій спостерігаються виражені гіперемія, набряк, біль. Який медіатор анафілаксії визначає розвиток вищезазначених розладів?

- A. Гепарин
- B. Фактори хемотаксису
- C. Фактор активації тромбоцитів
- D. Гістамін
- E. Білки комплементу

23. Через кілька хвилин після введення препарату АТ у пацієнта знизився до 70/30 мм рт. ст. Який з хімічних медіаторів анафілаксії викликає вазодилатацію і шок?

- A. Гепарин
- B. Інтерлейкіни
- C. Гістамін
- D. Фактор хемотаксису еозинофілів
- E. Фактор хемотаксису нейтрофілів

24. У жінки, яка відпочивала на дачі, відразу після укусу оси виник біль, через кілька хвилин на шкірі в місці укусу з'явився пухир, еритема і сильний свербіж, а ще через деякий час – кропив'янка, експіраторна задишка. В результаті дії яких чинників у хворої розвинулася експіраторна задишка?

- A. Фактору Хагемана
- B. Гістаміну
- C. Лізосомальних ферментів
- D. Норадреналіну
- E. Адреналіну

25. Лікарем швидкої допомоги у пацієнта було діагностовано анафілактичний шок, що супроводжувався бронхоспазмом. Виділення якої БАР тканинними базофілами зумовлює таку клінічну симптоматику?

- A. Гістаміну
- B. Гепарину
- C. Брадикініну
- D. Простагландинів
- E. Лейкотрієнів

26. У жінки, якій перед видаленням зуба зробили ін'єкцію анестетика, раптово почервоніло обличчя, з'явилася задишка, почали набрякати губи. Дія яких чинників обумовлює розвиток набряку в даній ситуації?

- A. Гістаміну
- B. Імуноглобулінів
- C. Фактору Хагемана
- D. Лізосомальних ферментів

E. Адреналіну

27. У дівчинки 14 років, експіраторна задишка. Стан розвинулося після гри з собакою. В анамнезі БА. Яка з БАР найімовірніше викликала спазм гладеньких м'язів бронхіол?

- A. Лейкотрієн D4
- B. Тромбоксан A2
- C. Серотонін
- D. Брадикінін
- E. Ацетилхолін

28. Після прийому амідопірину у больного виникла лейкопенія. У крові знайдені антилейкоцитарні Ат. Який тип алергічної реакції виник в даному випадку?

- A. Цитотоксичний
- B. Стимулюючий
- C. Анафілактичний
- D. Гіперчутливість сповільненого типу
- E. Імунокомплексний

29. Масугі викликав розвиток гломерулонефриту у щурів таким чином: гомогенат нирок щурів вводили кролику. Через кілька тижнів сироватку сенсibilізованого кролика вводили щурам. Який тип алергічної реакції за Джеллом і Кумбом лежить в основі розвитку гломерулонефриту у щурів?

- A. Анафілактичний
- B. Цитотоксичний
- C. Імунокомплексний
- D. Гіперчутливість сповільненого типу
- E. Стимулюючий

30. У експерименті кролику ввели нефроцитотоксичну сироватку морської свинки. Яке захворювання нирок моделювалося?

- A. Нефротичний синдром
- B. Гострий пієлонефрит
- C. Гострий дифузний гломерулонефрит
- D. Хронічна ниркова недостатність
- E. Хронічний пієлонефрит

31. У чоловіка 25 років діагностовано гострий дифузний гломерулонефрит. З анамнезу хворого відомо, що за 18 днів до прояву цієї хвороби хворів на ангіну. Який механізм ураження ниркових клубочків?

- A. -
- B. Нефротоксичний
- C. Ішемічний
- D. Імунний
- E. Медикаментозний

32. Після перенесеної стрептококової інфекції у чоловіка діагностовано гострий гломерулонефрит. Найбільш ймовірно, що

ураження базальної мембрани клубочків являє собою алергічну реакцію такого типу:

- A. Цитотоксичний
- B. Анафілактичний
- C. Сповільнений
- D. Імунокомплексний
- E. Стимулюючий

33. Через 5-8 днів після застосування великих кількостей лікувальної сироватки у хворого з'явилися шкірні висипання, свербіж, припухлість, біль в суглобах, підвищилася  $T^{\circ}$  тіла, в сечі з'явився білок. Був поставлений діагноз: сироваткова хвороба. Що є важливим фактором у патогенезі цього синдрому?

- A. Дегрануляція тканинних базофілів
- B. Активація Т-кілерів
- C. Активація макрофагів
- D. Накопичення в крові циркулюючих імунних комплексів
- E. Цитоліз формених елементів крові

34. У хворого через 9 діб після введення лікувальної сироватки з'явилися кропив'янка, свербіж шкіри, набряк її та СО, припухання ЛВ. Яке захворювання розвинулося?

- A. Феномен Шварцмана
- B. Набряк Квінке
- C. Феномен Овері
- D. Сироваткова хвороба
- E. Поліноз

35. У хворої на дифтерію дитини через 10 днів після введення протидифтерійної сироватки, з'явилися висипання на шкірі, які супроводжувалися сильним свербінням, підвищилася  $T^{\circ}$  тіла до 38, з'явилися болі в суглобах. Яка причина цих явищ?

- A. Сироваткова хвороба
- B. Анафілактична реакція
- C. Атопія
- D. Гіперчутливість сповільненого типу
- E. Контактна алергія

36. У хворого, який отримав травму в автомобільній катастрофі, через 7 днів з'явилися перші симптоми правця. Йому призначили курс лікування протиправцевою сироваткою і хворий почав видужувати. Через два тижні підвищилася  $T^{\circ}$ , збільшилися ЛВ, з'явилася набряклість суглобів, висип, свербіж і порушення з боку серцево-судинної системи. Як називається стан, який виник?

- A. Сироваткова хвороба
- B. Кропив'янка
- C. Анафілактичний шок

- D. Дисбактеріоз
- E. Набряк Квінке

37. До дерматолога звернулася пацієнтка зі скаргами на екзематозне ураження шкіри рук, що з'являється після контакту з миючим засобом «Лотос». Використання гумових рукавичок запобігає цьому. Патологічна реакція шкіри обумовлена активацією:

- A. В-лімфоцитів
- B. Т-лімфоцитів
- C. Моноцитів
- D. Нейтрофілів
- E. Базофілів

38. У хворих на бруцельоз спостерігається позитивна шкірна проба Бюрне. Який фактор імунної системи відіграє вирішальну роль у розвитку запальної реакції в місці введення бруцеліну цим пацієнтам?

- A. IgA
- B. Сенсibiliзовані Т-лімфоцити
- C. IgE
- D. IgG.
- E. IgD

39. Медсестра зі стажем роботи 10 років захворіла контактним дерматитом верхніх кінцівок. До якого типу імунної патології належить це захворювання?

- A. Т-клітинний імунодефіцит
- B. В-клітинний імунодефіцит
- C. Алергічна реакція сповільненого типу
- D. Первинний імунодефіцит
- E. Алергічна реакція негайного типу

40. У хворого діагностовано тиреотоксикоз. У крові знайдені антитиреоїдні Ат. Який тип алергічної реакції за Кумбсом і Джеллом спостерігається при розвитку цього захворювання?

- A. Анафілактичний
- B. Цитотоксичний
- C. Стимулюючий
- D. Імунокомплексний
- E. Гіперчутливість сповільненого типу

41. Попередньо сенсibiliзованої морської свинки в/в ввели 10 мл кінської сироватки і через 30 сек відмічено: шерсть скуйовджена, тварина чхає, кашляє, чухає мордочку, дихання утруднене, судомне, мимовільна дефекація і сечовипускання. Яка стадія алергічної реакції спостерігається?

- A. Сенсibiliзації
- B. Патохімічна
- C. Імунологічна

D. -

E. Патофізіологічна

42. У студентки 20 років, третю весну підряд з початком цвітіння тополі починається свербіння і гіперемія очей, носа, ринорея, покашлювання, дрібні уртикарні висипання на відкритих ділянках тіла. При обстеженні виявлено різке збільшення рівня IgE. Алергологом призначена специфічна гіпосенсибілізуюча терапія. Вкажіть, яким чином проводять дане лікування?

- A. Одноразовим введенням великої дози алергену
- B. Введенням антигістамінних препаратів
- C. Введенням гормонів наднирників
- D. Введенням хлористого кальцію
- E. Багаторазовим введенням малих доз алергену

43. У хворого після травми виникла необхідність введення протиправцевої сироватки, однак проба на чутливість до сироватки виявилася позитивною. Як провести гіпосенсибілізацію у хворого? Введенням:

- A. Малих дрібних доз специфічного алергену
- B. Фізіологічних доз глюкокортикоїдів
- C. Вивільна дози специфічного алергену
- D. Лікувальних доз антигістамінних препаратів
- E. Наркотичних речовин, що знижують чутливість

44. Хворому з метою введення лікуваль-

ної дози протиправцевої сироватки була зроблена проба на чутливість, яка виявилася позитивною. Як найбільш правильно провести гіпосенсибілізацію? введенням:

- A. Малих доз протиправцевої сироватки
- B. Глюкокортикоїдів
- C. Вивільної дози протиправцевої сироватки
- D. Антигістамінних препаратів
- E. Імунодепресантів

45. Який стан може розвинути через 15-30 хв після повторного введення Ag вгаслідок підвищеного рівня Ат, переважно IgE, які адсорбуються на поверхні клітин-мішеней – тканинних базофілів (тучних) і базофілів крові?

- A. Імунокомплексна гіперчутливість
- B. Антитілозалежна цитотоксичність
- C. Анафілаксія
- D. Сироваткова хвороба
- E. Гіперчутливість сповільненого типу

46. При підозрі на туберкульоз хворій дитині зробили пробу Манту. Через 24 години в місці введення алергену з'явилися припухлість, гіперемія і болочість. Які основні компоненти визначають розвиток цієї реакції?

- A. Гранулоцити, Т-лімфоцити та IgG
- B. Плазматичні клітини, Т-лімфоцити і лімфокіни
- C. Мононуклеари, Т-лімфоцити і лімфокіни
- D. Макрофаги, В-лімфоцити і моноцити
- E. В-лімфоцити, IgM

Ф.І.П. студента	Дата	Оцінка	Підпис викладача

## Рейтинг студента

П.І.Б. \_\_\_\_\_

Факультет \_\_\_\_\_

Курс \_\_\_\_\_

Група \_\_\_\_\_

№ п/п	Тема заняття	Кількість балів	Підпис викладача
1.	Предмет, завдання і методи патофізіології. Основні етапи розвитку патофізіології.		
2.	Патогенна дія фізичних факторів (іонізуючого випромінювання та термічних факторів).		
3.	Патологія реактивності. Біологічні бар'єри. Порушення фагоцитозу.		
4.	Порушення імунологічної реактивності.		
5.	Алергія.		
6.	<b>Підсумкове</b> заняття		
<b>Комп'ютерна атестація</b>			

## ЕТАЛОНИ ПРАВИЛЬНИХ ВІДПОВІДЕЙ НА ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ КРОК-1

### Тема 2: ПАТОГЕННІ ДІЇ ФІЗИЧНИХ ФАКТОРІВ (ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ І ТЕРМІЧНИХ ФАКТОРІВ)

Еталони правильних відповідей на тестові завдання Крок-1

№ Завдання	Відповідь	№ Завдання	Відповідь
1.	<b>B</b>	11.	<b>D</b>
2.	<b>B</b>	12.	<b>E</b>
3.	<b>A</b>	13.	<b>A</b>
4.	<b>A</b>	14.	<b>A</b>
5.	<b>A</b>	15.	<b>E</b>
6.	<b>E</b>	16.	<b>B</b>
7.	<b>B</b>	17.	<b>A</b>
8.	<b>A</b>	18.	<b>C</b>
9.	<b>C</b>	19.	<b>D</b>
10.	<b>D</b>	20.	<b>A</b>

### Тема 3: ПАТОЛОГІЯ РЕАКТИВНОСТІ. ФІЗІОЛОГІЧНІ БАР'ЄРИ. ПОРУШЕННЯ ФАГОЦИТОЗУ.

Еталони правильних відповідей на тестові завдання Крок-1

№ Завдання	Відповідь
1.	<b>D</b>
2.	<b>C</b>
3.	<b>D</b>
4.	<b>B</b>
5.	<b>C</b>
6.	<b>C</b>
7.	<b>A</b>
8.	<b>D</b>

### Тема 4: ПОРУШЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ

Еталони правильних відповідей на тестові завдання Крок-1

№ Завдання	Відповідь	№ Завдання	Відповідь
1.	<b>C</b>	13.	<b>D</b>
2.	<b>A</b>	14.	<b>E</b>
3.	<b>B</b>	15.	<b>E</b>
4.	<b>B</b>	16.	<b>A</b>
5.	<b>A</b>	17.	<b>A</b>
6.	<b>C</b>	18.	<b>B</b>
7.	<b>C</b>	19.	<b>C</b>
8.	<b>A</b>	20.	<b>C</b>
9.	<b>D</b>	21.	<b>A</b>
10.	<b>A</b>	22.	<b>B</b>
11.	<b>A</b>	23.	<b>A</b>
12.	<b>D</b>		

**Тема 5: АЛЕРГІЯ**

## Еталони правильних відповідей на тестові завдання Крок-1

№ Завдання	Відповідь	№ Завдання	Відповідь
1.	<b>С</b>	24.	<b>В</b>
2.	<b>С</b>	25.	<b>А</b>
3.	<b>А</b>	26.	<b>А</b>
4.	<b>А</b>	27.	<b>А</b>
5.	<b>В</b>	28.	<b>А</b>
6.	<b>В</b>	29.	<b>В</b>
7.	<b>А</b>	30.	<b>С</b>
8.	<b>А</b>	31.	<b>Д</b>
9.	<b>Д</b>	32.	<b>Д</b>
10.	<b>Д</b>	33.	<b>Д</b>
11.	<b>А</b>	34.	<b>Д</b>
12.	<b>А</b>	35.	<b>А</b>
13.	<b>В</b>	36.	<b>А</b>
14.	<b>С</b>	37.	<b>В</b>
15.	<b>Д</b>	38.	<b>В</b>
16.	<b>Е</b>	39.	<b>С</b>
17.	<b>А</b>	40.	<b>С</b>
18.	<b>А</b>	41.	<b>Е</b>
19.	<b>А</b>	42.	<b>Е</b>
20.	<b>А</b>	43.	<b>А</b>
21.	<b>Е</b>	44.	<b>А</b>
22.	<b>Д</b>	45.	<b>С</b>
23.	<b>С</b>	46.	<b>С</b>







*Наукове видання*

# **РОБОЧИЙ ЗОШИТ З ПАТОФІЗІОЛОГІЇ**

(Частина 1)

**ЗАГАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ**

**ЗАГАЛЬНА НОЗОЛОГІЯ (ЗАГАЛЬНЕ ВЧЕННЯ  
ПРО ХВОРОБУ, ЕТІОЛОГІЮ І ПАТОГЕНЕЗ).  
ПАТОГЕННА ДІЯ ФАКТОРІВ  
ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА.  
РОЛЬ ЕНДОГЕННИХ ФАКТОРІВ  
У ПАТОЛОГІЇ**

**В авторській редакції**

Підписано до друку 20.08.2019 р.  
Формат 60x84/8. Папір офсетний.  
Друк цифровий. Гарнітура «Times New Roman».  
Ум. друк. арк. 14,53 . Наклад 380 прим. Зам. №2724.



Віддруковано в ТОВ «Друкарня Мадрид»  
через ФОП Гобельовська Л.П.  
61024, м. Харків, вул. Максиміліанівська, 11  
Тел.: (057) 756-53-25  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:  
Серія ДК № 4399 від 27.08.12 р.  
[www.madrid.in.ua](http://www.madrid.in.ua) e-mail@[info@madrid.in.ua](mailto:info@madrid.in.ua)

