

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

Харьковский национальный медицинский университет
Кафедра патологической физиологии им. Д.Е. Альперна

РАБОЧАЯ ТЕТРАДЬ №2 ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ

ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Студент (ка)

Факультет

Курс

Группа



УДК 616.092
Н63

*Утверждено учёным советом Харьковского национального медицинского университета (протокол №6 от 26 июня 2019 года) с ежегодным дополнением
теоретического материала и тестовых заданий*

Н63 Рабочая тетрадь по патофизиологии. Часть 2. Типовые патологические процессы / Составители проф. О. В. Николаева, доц. Н. А. Шутова, доц. И. А. Сулхдост, доц. Н. А. Сафаргалина-Корнилова, асс. М. В. Ковальцова, асс. Л. Г. Огнева, асс. А. В. Морозов. – Харьков : ХНМУ, 2019. – 149 с.

В Ч.2 рабочей тетради по патофизиологии представлены современные данные литературы об этиологии, патогенезе и основных проявлениях типовых патологических процессов (типовых нарушений периферического кровообращения, воспаления, лихорадки, опухоли, гипоксии), адаптированные для усвоения материала иностранными студентами 2 курса стоматологического факультета и 3 курса медицинских факультетов, обучающихся на русском языке. К каждой теме занятия представлены ситуационные задачи и тестовые задания Крок-1 с эталонами ответов для самоконтроля качества усвоения материала при самостоятельной подготовке студентов к практическим занятиям и разбора материала с преподавателями на кафедре в аудиторное время.

УДК 616.092

© Коллектив авторов, 2019
© Харьковский национальный
Медицинский университет, 2019

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ

Общая патология

№ п/п	№ занятия	Тема	Страницы
Типовые патологические процессы			
1.	7.	Типовые нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции.	2-24
2.	8.	Воспаление.	25-55
3.	9.	Лихорадка.	56-70
4.	10.	Опухоли.	71-92
5.	11.	Гипоксия.	93-117
6.	ИТОГОВОЕ по теме «Типовые патологические процессы».		146

Список учебно-методической литературы

ОСНОВНАЯ

1. Патофізіологія: Підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін.; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. – 4-е вид., перероб. і допов. – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 752 с. + 4 с. кольор. вкл.
2. Патофізіологія: в 2 т. Т 1. Загальна патологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. закл. / О.А. Атаман. – Вінниця: Нова Книга, 2012. – 592 с.
3. Клименко Н.А. Патологическая физиология. Часть 1. Общая патология. Учебное пособие / Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко. – Харьков, 2010.- 484 стр.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

1. Патофизиология: учебник в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т.2. – 640 с.
2. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. - М.: Мир, 2000.
3. Фалер Д.М., Шилдс Д.. Молекулярная биология клетки. Перевод с англ.- М.: Бином, 2003.

Тема: **ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ**

Актуальность темы. Для существования живого организма необходимы постоянно действующие системы циркуляции жидкостей, по которым в теле человека и животного распространяются питательные вещества и выносятся продукты обмена. Циркуляция – неперемное условие обмена веществ и, следовательно, самой жизни. Нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции относятся к числу наиболее распространенных состояний, ведущих к большому числу негативных последствий в работе всех без исключения органов и систем организма.

Общая цель – изучить изменения местного кровообращения, характерные для артериальной и венозной гиперемии, ишемии, эмболии, их виды, причины и механизмы развития и проявления.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Характеризовать артериальную гиперемию: определение, классификация, основные признаки, этиология и патогенез.
2. Характеризовать венозную гиперемию: определения, причины, механизмы развития, основные признаки, последствия.
3. Определять механизмы развития ишемии, принципы патогенетической терапии.
4. Характеризовать эмболию: определение, виды эмболов, механизмы эмболии.

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

Уметь:

1. Дать общее представление о периферическом кровообращении, его основных отделах и их функциях (каф. гистологии и физиологии).
2. Охарактеризовать нервную и гуморальную регуляцию микроциркуляторного русла (каф. гистологии и физиологии).
3. Объяснить механизмы поддержания тонуса, механической целостности и проницаемости микрососудов (каф. физиологии).
4. Объяснить механизмы транспорта веществ через сосудистую стенку (каф. физиологии).

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Понятие о периферическом кровообращении и микроциркуляции.
2. Артериальная гиперемия, ее причины, виды, патогенез. Проявления, их механизмы. Последствия.
3. Венозная гиперемия, ее причины, патогенез. Проявления, их механизмы. Последствия.
4. Ишемия. Причины, виды, патогенез. Проявления, их механизмы. Последствия.
5. Стаз. Его виды, патогенез.
6. Тромбоз. Причины. Процесс тромбообразования, его механизмы. Виды тромбов. Последствия тромбоза.
7. Эмболия. Причины, виды. Экспериментальные модели. Последствия.
8. Паренхиматозное кровотечение. Причины, виды, патогенез. Последствия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ ЗАНЯТИЯ

Опыт №1: изучение артериальной гиперемии.

Объект опыта: кролик.

Постановка опыта. Рассмотреть сосуды уха кролика в проходящем свете. Подвергнуть ухо механическому раздражению (растиранию руками) и наблюдать за изменением цвета уха, количеством видимых сосудов, их диаметром и температурой уха. Подробно описать характер наблюдаемых изменений и объяснить их механизмы.

ВЫВОДЫ:

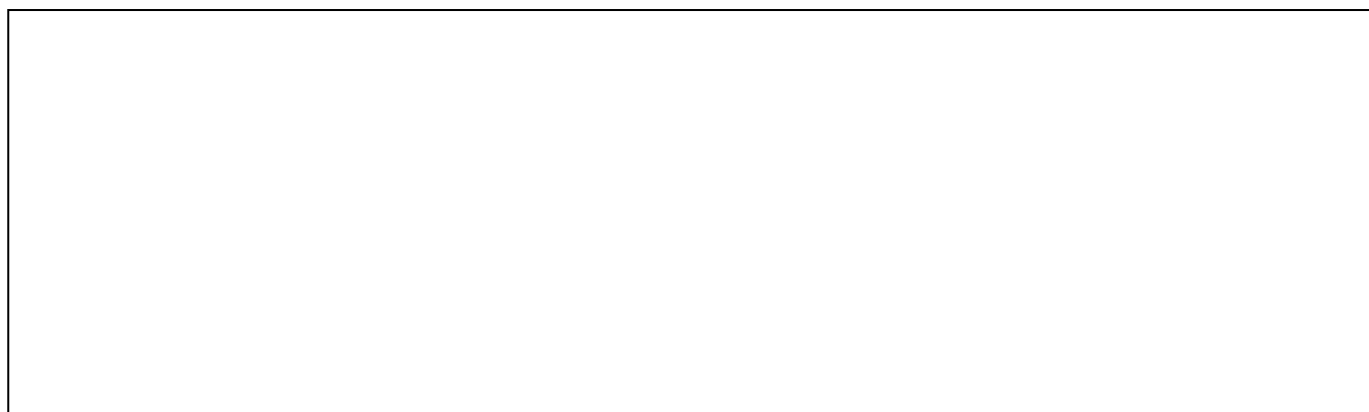
Опыт №2: исследование микроциркуляторных явлений при артериальной гиперемии.

Объект опыта: лягушка.

Оборудование и реактивы: пробковая дощечка для фиксации, булавки, анатомические пинцеты, микроскоп, 0,1% раствор соляной кислоты.

Постановка опыта. Лягушку децеребрировать и фиксировать на пробковой дощечке спиной кверху так, чтобы передний край нижней челюсти находился у края отверстия дощечки. Нижнюю челюсть фиксировать двумя булавками у края углов рта. Растянуть язык над отверстием дощечки. Для того, чтобы не мешать микроскопированию, булавки, фиксирующие язык, вкалывать наклонно под углом к центру. Под малым увеличением ознакомиться с кровообращением в сосудах языка. Затем на поверхность языка нанести каплю 0,1% раствора соляной кислоты. Наблюдать за изменениями скорости кровотока, величиной просвета сосудов, количеством функционирующих капилляров.

Зарисовать наблюдаемые явления и объяснить их механизмы.



Норма

После действия HCl

ВЫВОДЫ:

Опыт №3: изучение венозной гиперемии.

Объект опыта: кролик.

Оборудование: пробка с желобком, резиновый жгут.

Постановка опыта. Рассмотреть сосудистую сеть уха кролика. На ушную раковину наложить пробку с боковым желобком так, чтобы центральная артерия уха находилась под желобком. Наложить резиновый жгут на наружную поверхность уха. Через 15-20 мин сравнить оба уха кролика (состояние сосудов, цвет, толщина, прозрачность, температура).

ВЫВОДЫ:

Опыт №4: изучение ишемии.

Объект опыта: кролик.

Оборудование: анатомический пинцет.

Постановка опыта. Рассмотреть сосуды уха кролика. С помощью пинцета нанести болевое раздражение. Наблюдать за изменением цвета уха, кровенаполнения сосудов, количеством видимых сосудов. Объяснить механизм и определить вид ишемии.

ВЫВОДЫ:

Опыт №5: изучение эмболии.

Объект опыта: лягушка.

Оборудование и реактивы: пробковая дощечка для фиксации, булавки, анатомические пинцеты, ножницы, шприцы, эмульсия вазелинового масла.

Постановка опыта. Лягушку децеребрировать и фиксировать на пробковой дощечке в положении “на спине”. Извлечь язык, расправить и закрепить его над отверстием. Вскрыть грудную клетку и обнажить сердце. Удалить перикард. Рассмотреть кровообращение в сосудах языка под микроскопом. Ввести медленно шприцем в желудочек сердца 0,5-1,0 мл эмульсии. Предварительно эмульсию хорошо взболтать. Наблюдать за продвижением эмболов в просвете сосудов и изменением кровообращения.

Зарисовать наблюдаемые явления и объяснить их механизмы.

ВЫВОДЫ:

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Периферическое (местное, органное) кровообращение – это кровообращение в пределах отдельных органов.

Многочисленные расстройства регионарного (периферического, местного, органотканевого) кровотока подразделяют на нарушения кровотока в сосудах среднего диаметра и расстройства кровотока в сосудах микроциркуляторного русла.

Типовые формы патологии регионарного кровообращения представлены на рисунке 1.



Рис. 1. Типовые формы патологии регионарного кровообращения

Артериальная гиперемия

Артериальная гиперемия (от греч. *hyper* – сверх, чрезмерно, *haima* – кровь) – увеличение кровенаполнения и количества протекающей по сосудам органов и тканей крови в результате расширения артериол и артерий.

Причины артериальной гиперемии

По происхождению выделяют артериальные гиперемии, причинами которых являются эндогенные или экзогенные факторы.

- **Экзогенные.** Агенты, вызывающие артериальную гиперемию, действуют на орган или ткань извне.

К ним относятся *инфекционные* (микроорганизмы и/или их эндо- и экзотоксины) и *неинфекционные факторы* различной природы.

- **Эндогенные.** Факторы, приводящие к артериальной гиперемии, образуются в организме:
 - ✓ отложение солей и конкрементов в тканях почек, печени, подкожной клетчатке;

- ✓ образование избытка биологически активных веществ, вызывающих снижение тонуса гладких мышц артериол (аденозина, простагландинов, кининов);
- ✓ накопление органических кислот (молочной, пировиноградной, α -кетоглутаровой).

По природе причинного фактора выделяют артериальные гиперемии физического, химического и биологического генеза.

- **Физические** (механическое воздействие, очень высокая температура, электрический ток).
- **Химические** (возникают вследствие действия органических и неорганических кислот, щелочей, спиртов, альдегидов).
- **Биологические** (вследствие действия физиологически активных веществ, образующихся в организме: аденозина, ацетилхолина, простагландина, оксида азота).

Механизмы возникновения артериальной гиперемии

Расширение просвета малых артерий и артериол достигается за счёт реализации нейрогенного, гуморального, нейромиопаралитического механизмов или их сочетания.

1. Нейрогенный механизм артериальной гиперемии

Различают нейротоническую и нейропаралитическую разновидности нейрогенного механизма развития артериальной гиперемии.

- **Нейротонический механизм.** Заключается в преобладании эффектов парасимпатических нервных влияний (по сравнению с симпатическими) на стенки артериальных сосудов.
- **Нейропаралитический механизм.** Характеризуется снижением или отсутствием («параличом») симпатических нервных влияний на стенки артерий и артериол.

2. Гуморальный механизм артериальной гиперемии

Гуморальный механизм артериальной гиперемии заключается в *местном увеличении содержания вазодилататоров* – биологически активных веществ с сосудорасширяющим эффектом (аденозина, оксида азота, простагландина-Е, кининов) и в *повышении чувствительности рецепторов* стенок артериальных сосудов к вазодилататорам.

3. Нейромиопаралитический механизм артериальной гиперемии

Нейромиопаралитический механизм артериальной гиперемии характеризуется:

- ✓ истощением запасов катехоламинов в синаптических везикулах варикозных терминалей симпатических нервных волокон в стенке артериол;
- ✓ снижением тонуса гладких мышц артериальных сосудов.

Причины указанных изменений:

- Продолжительное действие на ткани или органы различных факторов физической или химической природы (например, диатермических токов, тепла при применении грелок, согревающих компрессов, горчичников, лечебной грязи).
- Прекращение длительного давления на стенки артерий (например, асцитической жидкости, тугого бинта, давящей одежды).

Действие указанных факторов в течение длительного времени существенно снижает или полностью снимает миогенный и регуляторный (главным образом адренергический) тонус стенок артериальных сосудов. В связи с этим они расширяются, в них увеличивается количество протекающей артериальной крови.

Виды артериальной гиперемии

Существует **физиологическая** и **патологическая** артериальная гиперемия. Их различает два критерия – адекватность и адаптивность.

Адекватность – соответствие артериальной гиперемии изменению функции и метаболизма в органах и тканях.

Адаптивность – наличие (или отсутствие) приспособительного биологического значения артериальной гиперемии в каждом конкретном случае.

Физиологическая артериальная гиперемия

Физиологическая артериальная гиперемия *адекватна* воздействию и имеет *адаптивное* значение. Она может быть **функциональной** и **защитно-приспособительной**.

Функциональная (рабочая) артериальная гиперемия развивается в органах и тканях в связи с увеличением уровня их функционирования:

- ✓ гиперемия в сокращающейся мышце,
- ✓ гиперемия в усиленно работающем органе (поджелудочной железы при пищеварении, головного мозга при психоэмоциональной нагрузке,
- ✓ увеличение коронарного кровотока при усиленной работе сердца и др.).

Защитно-приспособительная артериальная гиперемия развивается при реализации защитных реакций и процессов:

- ✓ гиперемия в очаге воспаления,
- ✓ гиперемия вокруг чужеродного трансплантата,
- ✓ гиперемия вокруг зоны некроза или кровоизлияния,
- ✓ реактивная гиперемия – увеличение кровотока после его кратковременного ограничения.

В этих случаях артериальная гиперемия способствует доставке в ткани кислорода, субстратов метаболизма, иммуноглобулинов, фагоцитов, лимфоцитов, других клеток и агентов, необходимых для реализации местных защитных и восстановительных реакций.

Патологическая артериальная гиперемия

Патологическая артериальная гиперемия не адекватна воздействию, не связана с изменением функции органа или ткани и играет дезадаптивную – повреждающую роль. Патологическая гиперемия сопровождается нарушениями кровоснабжения, микрогемодикуляции, трансапиллярного обмена, иногда – кровоизлияниями и кровотечениями.

В зависимости от фактора, вызывающего гиперемию, говорят об ультрафиолетовой эритеме, воспалительной, тепловой, аллергической, вазатной (лат. *vacuus* – *пустой* – от присасывающего действия банок или у водолазов при кессонной болезни) гиперемии и др.

В патогенезе патологической артериальной гиперемии выделяют: 1) нейрогенный механизм и 2) гуморальный механизм.

1. Нейрогенный механизм. В большинстве органов вазодилаторные нервные влияния осуществляются при участии ацетилхолина, выделяемого нервными окончаниями. Нейрогенный механизм может быть реализован путем *истинного рефлекса* (при участии нейронов головного или спинного мозга) либо *местного рефлекса*, осуществляемого в пределах периферических нервных ганглиев или даже отдельных нейронов.

С участием нейрогенного механизма может возникать гиперемия нейротонического и нейропаралитического типа.

Гиперемия нейротонического типа возникает в связи с раздражением экстеро- и интерорецепторов, а также при раздражении сосудорасширяющих нервов и центров (раздражители – психические, механические, температурные, химические и т.д.). Пример: покраснение лица и шеи при патологических процессах во внутренних органах (сердце, печень, легкие).

При отсутствии парасимпатической иннервации развитие артериальной гиперемии может быть обусловлено симпатической (гистаминергической, серотонинергической, адренергической) системой, её соответствующими рецепторами и медиаторами.

Гиперемия нейропаралитического типа наблюдают при перерезке симпатических (адренергических) волокон и нервов, обладающих сосудосуживающим действием. Кроме того, она имеет место и при химической блокаде передачи центральных импульсов в области симпатических узлов (действие ганглиоблокаторов) или на уровне симпатических нервных окончаний (действие симпатолитиков или адреноблокаторов).

2. Гуморальный механизм реализуется специфическими биологически активными веществами (БАВ), которые действуют на сосудистую стенку со стороны просвета сосуда (если

циркулируют в крови) либо образуются местно в сосудистой стенке или в окружающей ткани. Например: брадикинин, серотонин, гистамин, простагландины, снижение PO_2 , повышение PCO_2 и др.

Примеры патологической артериальной гиперемии:

- Патологическая артериальная гиперемия головного мозга при гипертензивном кризе.
- Патологическая артериальная гиперемия различных органов и тканей, развивающаяся по нейромиеопаралитическому механизму:
 - ✓ в органах брюшной полости после асцита;
 - ✓ в коже и мышцах конечности после снятия длительно наложенного жгута;
 - ✓ в зоне хронического воспаления;
 - ✓ в месте длительного (несколько часов) воздействия тепла – солнечного, при использовании грелки, горчичников;
 - ✓ гиперемия в регионе с симпатической денервацией.

Проявления артериальной гиперемии

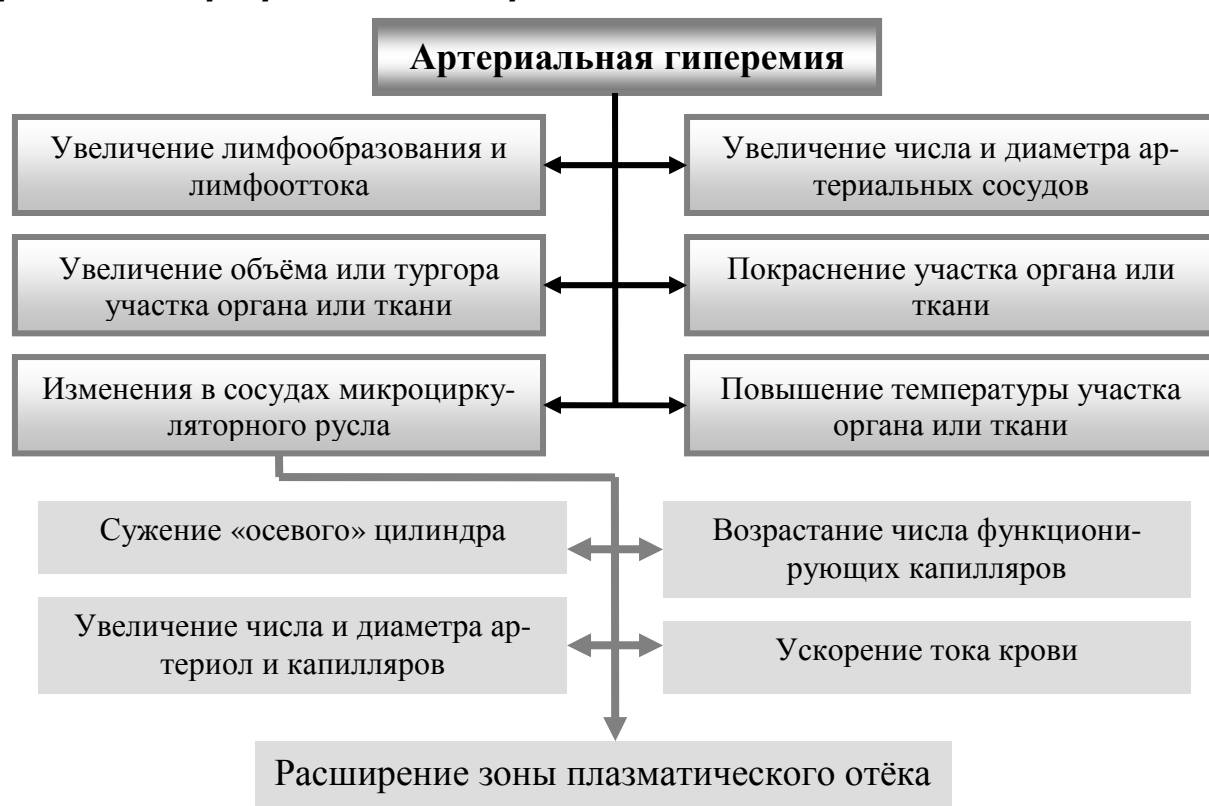


Рис. 2. Проявления артериальной гиперемии.

К проявлениям артериальной гиперемии относятся (рис 2):

- Увеличение числа и диаметра артериальных сосудов в зоне артериальной гиперемии.
- Покраснение органа, ткани или их участка вследствие:
 - повышения притока артериальной крови,
 - расширения просвета артериол и прекапилляров,
 - увеличения числа функционирующих капилляров,
 - «артериализации» венозной крови (повышения содержания HbO_2 в венозной крови).
- Повышение температуры тканей и органов в регионе гиперемии (в результате притока более тёплой артериальной крови и повышения интенсивности обмена веществ).

- Увеличение лимфообразования и лимфооттока (вследствие повышения перфузионного давления крови в сосудах микроциркуляторного русла).
- Увеличение объёма и тургора органа или ткани (в результате возрастания их крове- и лимфо-наполнения).
- Изменения в сосудах микроциркуляторного русла:
 - Увеличение диаметра артериол и прекапилляров.
 - Возрастание числа функционирующих капилляров (т.е. капилляров, по которым протекают плазма и форменные элементы крови) вследствие повышения внутрикапиллярного давления. Когда закрытые капилляры раскрываются, они превращаются сначала в плазматические (содержат лишь плазму), а затем в них начинает циркулировать цельная кровь – плазма и форменные элементы.
 - Увеличение площади стенок капилляров для транкапиллярного обмена веществ (вследствие увеличения количества функционирующих капилляров).
 - Ускорение тока крови по микрососудам (вследствие увеличения артериовенозной разности давления в микрососудах, которая обусловлена расширением приводящих артерий и артериол).
 - Уменьшение диаметра осевого «цилиндра» (потока клеток крови по центральной оси артериолы) и увеличение ширины потока плазмы крови с малым содержанием в ней форменных элементов вокруг этого «цилиндра». Это обусловлено увеличением центростремительных сил и отбрасыванием клеток крови к центру просвета сосудов в связи с ускорением тока крови в условиях артериальной гипертензии.

Последствия и значение артериальной гиперемии

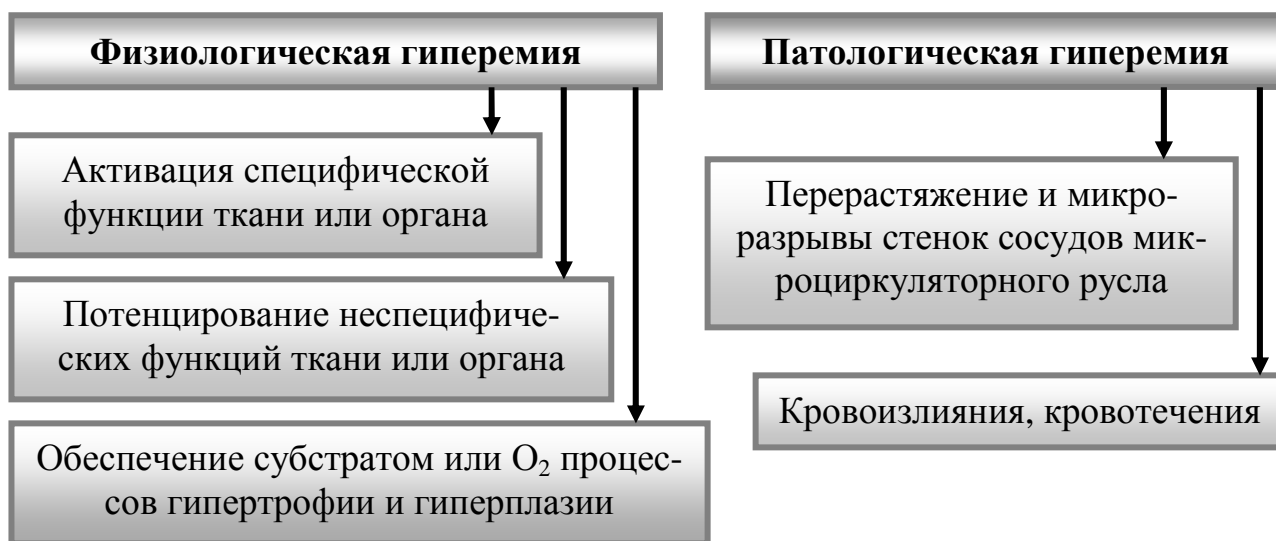


Рис. 3. Последствия артериальной гиперемии.

Венозная гиперемия

Венозная гиперемия (или венозный застой крови) – увеличение кровенаполнения органа или ткани при уменьшении протекающей по сосудам органа крови из-за нарушения её оттока в венозную систему.

Причины венозной гиперемии:

- Обтурация вен тромбом, эмболом, опухолью.
- Сдавление вен, легко возникающее из-за тонкости их стенок (наложение лигатуры, давление опухолью, увеличенной маткой при беременности, отеочной жидкостью) или сужение их просвета рубцующейся тканью).
- Низкая эластичность венозных стенок, сочетающейся с образованием в них расширений (варикозов) и сужений.

- Повышение давления в крупных венах из-за ослабления работы сердца (например, при правожелудочковой недостаточности сердца).
- Нарушение эластичности легочной ткани, сопровождающееся изменением внутригрудного давления и уменьшением присасывающего действия грудной клетки (венозная гиперемия нижней части тела).
- Длительное пребывание больных в постели (застойная гиперемия в нижележащих частях тела), продолжительный сидячий образ жизни (застой крови в геморроидальных венах).

Если давление в венах перед препятствием повышается настолько, что превышает диастолическое давление в приводящих артериях, то ортоградный (нормальный) ток крови наблюдается только во время систол, а во время диастол, из-за извращений градиента давлений, наступает ретроградный (обратный) толчок крови. Такой кровоток называется маятниковобразным.

Патогенез венозной гиперемии

В патогенезе венозной гиперемии весьма важное значение имеет *препятствие*, возникающее на пути кровотока, а также *нарушение нервных механизмов* его регуляции.

Проявления венозной гиперемии

- Увеличение числа и диаметра просвета венозных сосудов в регионе гиперемии.
- Цианоз ткани или органа (вследствие увеличения в них количества венозной крови и понижения содержания в венозной крови HbO_2 , обусловленного повышением утилизации тканью O_2 из крови в связи с медленным её током по капиллярам).
- Понижение температуры тканей или органов (в результате увеличения объёма в них венозной крови, более холодной, чем артериальная, и уменьшения интенсивности тканевого метаболизма вследствие уменьшения притока артериальной крови).
- Отёк ткани или органа (вследствие увеличения внутрисосудистого давления в капиллярах, посткапиллярах и венулах). При длительной венозной гиперемии отёк потенцируется за счёт включения его осмотического, онкотического и мембраногенного патогенетических факторов.
- Кровоизлияния в ткани и кровотечения (внутренние и наружные) в результате перерастяжения и микроразрывов стенок венозных сосудов (посткапилляров и венул).
- На поздних этапах могут наблюдаться диапедез эритроцитов, растяжение стенки вен, варикозное расширение вен.
- Изменения в сосудах микроциркуляторного русла:
 - ✓ Увеличение диаметра капилляров, посткапилляров и венул (в результате растяжения стенок микрососудов избытком венозной крови).
 - ✓ Возрастание числа функционирующих капилляров на начальном этапе венозной гиперемии (в результате оттока венозной крови по ранее нефункционирующим капиллярным сетям) и снижение – на более поздних (в связи с прекращением тока крови в результате образования микротромбов и агрегатов клеток крови в посткапиллярах и венулах).
 - ✓ Замедление (вплоть до прекращения) оттока венозной крови.
 - ✓ Значительное расширение диаметра осевого «цилиндра» и исчезновение полосы плазматического тока в венулах и венах.
 - ✓ «Маятниковобразное» движение крови в венулах и венах – «туда-обратно»: «туда» – от капилляров в венулы и вены (причина: проведение систолической волны сердечного выброса крови); «обратно» – от вен к венулам и капиллярам (причина: «отражение» потока венозной крови от механического препятствия – тромба, эмбола, суженного участка венулы).



Рис. 4. Проявления венозной гиперемии.



Рис. 5.

Венозная гиперемия

Патогенные эффекты венозной гиперемии

Венозная гиперемия оказывает повреждающее действие на ткани и органы за счёт ряда патогенных факторов.

Основные патогенные факторы:

- гипоксия (циркуляторного типа в начале, а при длительном течении – смешанного типа),
- отёк ткани (в связи с увеличением гемодинамического давления на стенку венул и вен),
- кровоизлияния в ткани (в результате перерастяжения и разрывов стенок посткапилляров и венул),
- кровотечения (внутренние и наружные).

Последствия венозной гиперемии:

- снижение специфической и неспецифических функций органов и тканей,
- гипотрофия и гипоплазия структурных элементов тканей и органов,
- некроз паренхиматозных клеток и развитие соединительной ткани (склероз) в органах.

Общие расстройства кровообращения особенно выражены в связи с быстрым закрытием крупных вен. Так, при закупорке воротной вены кровь застаивается в органах брюшной полости, что приводит к падению артериального давления, сердечной деятельности и дыхания, обеднению кровью других органов. Особенно опасна ишемия головного мозга, что может повлечь обморок-

ное состояние, а затем паралич дыхания и смерть. В некоторых случаях венозная гиперемия оказывается полезной, ускоряя заживление ран (разрастание соединительной ткани).

Ишемия

Ишемия (от греч. *ischēim* – задерживать, *haima* – кровь) – несоответствие между притоком к тканям и органам артериальной крови и потребностью в ней. При этом потребность в кровоснабжении всегда выше реального притока крови по артериям.

Причины ишемии

Причины ишемии могут иметь различное происхождение и природу.

По природе **причины ишемии** делят на физические, химические и биологические.

● Физические факторы:

- ✓ Сдавление приводящей артерии или участка ткани растущей опухолью, рубцовой тканью, инородным телом, жгутом, перевязка сосуда, повышение внутричерепного давления. Указанные причины приводят к развитию **компрессионной ишемии**.
- ✓ Сужение или полное закрытие просвета артерии (тромбом, эмболом), его облитерация (продуктивно-инфильтративные изменения стенки артерии при атеросклерозе (образование атеросклеротических бляшек), хронических воспалительных процессах, артериитах). Указанные причины приводят к развитию **обтурационной ишемии**.
- ✓ Действие чрезмерно низкой температуры (происходит рефлекторный спазм сосудов от раздражения их сосудосуживающего аппарата).

● Химические факторы.

Многие химические соединения обладают способностью вызывать сокращение гладкомышечных клеток артериальных сосудов и сужение их просвета (например, никотин, ряд лекарственных средств: мезатон, эфедрин, препараты адреналина и др.).

● Биологические факторы.

Причиной ишемии могут быть **БАВ с сосудосуживающими эффектами** (например, катехоламины, ангиотензин II, АДГ, эндотелин), **БАВ микробного происхождения**: экзо- и эндотоксины микробных агентов, их метаболиты с вазоконстрикторным действием.

Рефлекторный спазм сосудов лежит в основе развития **ангиоспастической (нейротической) ишемии**. Она может наблюдаться при эмоциональном воздействии (страх, боль, гнев), действии физических (холод, травма), химических, биологических (бактериальные токсины) факторов. Ангиоспазм наблюдается при раздражении сосудодвигательного центра (воспалительный процесс, опухоли, кровоизлияние, повышение внутричерепного давления).

По происхождению выделяют ишемии, причина которых имеет **эндогенное** или **экзогенное** происхождение (инфекционное и неинфекционное).

Механизмы возникновения ишемии

Механизмы возникновения ишемии представлены на рисунке 6.

Механизмы, обуславливающие преимущественное снижение притока артериальной крови к тканям и органам: **нейрогенный, гуморальный и механический**.

● Нейрогенный механизм ишемии бывает нейротонический и нейропаралитический).

- **Нейротонический механизм.** Характеризуется преобладанием эффектов симпатической нервной системы на стенки артериол. Это сопровождается повышенным выбросом норадреналина из адренергических терминалей.

Причина. Активация симпатических влияний на ткани и органы (например, при различных вариантах стресса, действии на ткани низкой температуры, механической травмы, химических веществ) и повышение адренореактивных свойств стенок артериол (например, при сенсibilизации их к вазоконстрикторным агентам – в условиях повышенного уровня Ca^{2+} или цАМФ в миоцитах).

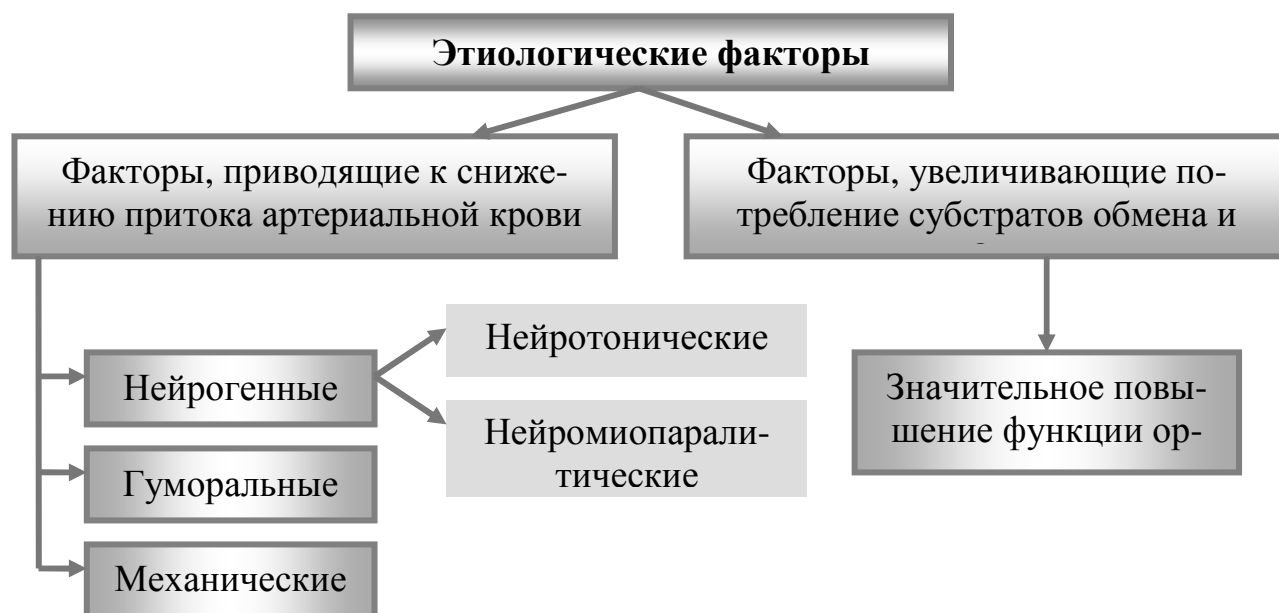


Рис. 6. Механизмы возникновения ишемии.

➤ **Нейропаралитический механизм.** Характеризуется устранением или снижением («параличом») парасимпатических влияний на стенки артериол.

Причина. Торможение или блокада проведения нервных импульсов по парасимпатическим волокнам к артериолам (и в связи с этим – высвобождения ацетилхолина из терминальных нервных волокон в стенках артерий, артериол и прекапилляров). Такая ситуация может наблюдаться при невритах, механических травмах, развитии опухолей, хирургическом удалении ганглиев или пересечении парасимпатических нервов.

- **Гуморальный механизм ишемии.** Заключается в увеличении содержания в тканях веществ с вазоконстрикторным действием (например, ангиотензина II, АДГ, тромбоксана A_2 , адреналина, простагландина F) и чувствительности рецепторов стенок артериол к агентам с сосудосуживающим действием (например, при увеличении в тканях Ca^{2+} или Na^+).

- **Механический механизм ишемии.** Обусловлен наличием механического препятствия движению крови по артериальным сосудам.

Причины: сдавление (компрессия) артериального сосуда опухолью, рубцом, отёчной тканью, жгутом и уменьшение (вплоть до полного закрытия – обтурации) просвета артериолы (например, тромбом, агрегатом клеток крови, эмболом).

Реализация указанных механизмов снижения притока артериальной крови к тканям и органам осуществляется внеклеточными, мембранными и внутриклеточными процессами, обуславливающими развитие **спазма артерий**:

- ❖ *внеклеточный*, когда причиной сокращения артерий являются вазоконстрикторные вещества (катехоламины, гистамин, серотонин, простагландины – ПГФ и тромбоксан A_2 , вазопрессин и ангиотензин II);
- ❖ *мембранный* – изменение процессов реполяризации мембран гладкомышечных клеток, повышением их проницаемости для ионов Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^- ;
- ❖ *внутриклеточный* – нарушение внутриклеточного переноса ионов Ca^{2+} , их поступления в клетку из внеклеточного пространства, или же изменения в механизме сократительных белков – актина и миозина.

Важную роль в возникновении этой ишемии играет повышение чувствительности мышечных элементов стенки сосудов к норадреналину и вазоактивным пептидам, обусловленное накоплением в них ионов Na^+ .

Микроциркуляция при ишемии

1. Увеличение сопротивления в приводящих артериях вызывает понижение внутрисосудистого давления и создает условия для их сужения. Давление уменьшается в мелких артериях и артериолах к периферии от места сужения или закупорки, артериовенозная разница давлений на протяжении микроциркуляторного русла уменьшается, вызывая замедление линейной и объемной скоростей кровотока в капиллярах.
2. В результате сужения артерий в области ишемии наступает такое перераспределение эритроцитов, что в капилляры поступает кровь, бедная форменными элементами. Это обуславливает превращение большого количества функционирующих капилляров в плазматические. Количество функционирующих капилляров в ишемизированном участке уменьшается.
3. Ослабление микроциркуляции вызывает нарушение питания тканей: уменьшается доставка O_2 (циркуляторная гипоксия) и энергетических материалов, накапливаются продукты обмена.
4. Вследствие понижения давления внутри капилляров фильтрация жидкости из сосудов в ткань уменьшается и создаются условия для ее усиленной резорбции из ткани в капилляры. Поэтому количество тканевой жидкости в межклеточных пространствах значительно уменьшается и лимфоотток из области ишемии ослабляется вплоть до полной остановки.

Компенсация нарушения притока крови при ишемии

При ишемии нередко наступает полное или частичное восстановление кровоснабжения, что зависит от коллатерального притока крови, который может начинаться сразу же после возникновения ишемии.

Физиологическим фактором, способствующим коллатеральному притоку крови, является *активная дилатация артерий* органа. Как только возникает дефицит кровоснабжения, начинает работать физиологический механизм регулирования, обуславливающий усиление притока крови по сохранным артериальным путям. Этот механизм обуславливает вазодилатацию, т.к. накапливаются продукты нарушенного обмена веществ, оказывающие прямое действие на стенки артерий и возбуждающие чувствительные нервные окончания, вследствие чего наступает рефлекторное расширение артерий. При этом расширяются все коллатеральные пути притока крови в ишемизированный участок и скорость кровотока в них увеличивается.

Для эффективного коллатерального кровотока важное значение имеет состояние стенок артерий (склерозированные и потерявшие эластичность коллатеральные пути притока крови менее способны к расширению).

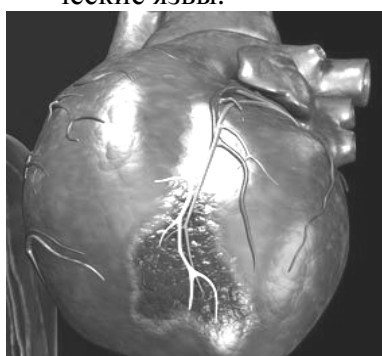
Способность к компенсации ишемии за счёт активизации коллатерального кровотока у различных органов неодинакова. Различают:

- ✓ Органы с хорошо развитыми артериальными анастомозами (сумма их просвета близка по величине к величине просвета закупоренной артерии). В этих случаях закупорка артерий не сопровождается нарушением кровообращения.
- ✓ Органы, артерии которых имеют мало анастомозов, поэтому коллатеральный приток крови в них возможен только по непрерывной капиллярной сети. Поэтому в этих случаях возникает ишемия, вследствие которой может развиваться *инфаркт*.
- ✓ Органы с недостаточными коллатеральными. Просвет коллатеральных артерий в них обычно в большей или меньшей степени недостаточен, чтобы обеспечить коллатеральный приток крови.

Последствия ишемии. Описанные изменения ведут к ограничению доставки кислорода и питательных веществ в ткани, а также к задержке в них продуктов обмена. Накопление недоокисленных продуктов обмена (молочной, пировиноградной кислот и др.) вызывает сдвиг рН ткани в кислую сторону. Особенно опасна ишемия для ЦНС, что приводит к расстройствам функции соответствующих областей мозга. Так, при поражении двигательных областей довольно быстро наступают парезы, параличи и т.д. Следующее место по чувствительности к ишемии занимают сердечная мышца, почки и др. внутренние органы. Ишемия в конечностях сопровождается болями, ощущением онемения, «бегания мурашек» и дисфункцией скелетных мышц, проявляющейся, например, в виде перемежающейся хромоты при ходьбе (при эндартериите).

Проявления ишемии

- Побледнение участка органа (вследствие сужения сосудов и снижения количества функционирующих капилляров, а также резкого обеднения крови эритроцитами).
- Снижение температуры (вследствие уменьшения интенсивности кровотока, когда отдача тепла начинает превалировать над его доставкой).
- Повышение чувствительности в виде парестезии, болевой синдром.
- Уменьшение скорости кровотока и объема органа (в результате ослабления его кровенаполнения и снижения количества тканевой жидкости).
- Понижение артериального давления (отсутствие пульсации) на участке артерии, расположенном ниже препятствия.
- Понижение напряжения кислорода в ишемизированном участке органа или ткани.
- Уменьшение образования межтканевой жидкости и снижение тургора ткани.
- Нарушение функции органа или ткани, дистрофические изменения, инфаркты, некрозы, трофические язвы.



А



Б



В

Рис. 7. А - инфаркт миокарда. Б, В – трофические язвы и дистальные некрозы при критической ишемии конечностей.

Стаз

Стаз (греч. *stasis* – стояние, остановка) – остановка кровотока в капиллярах, мелких артериях и венах участка ткани.

Причины и механизмы стаза

В зависимости от причин, его вызвавших, различают ишемический, застойный и истинный капиллярный стаз.

Ишемический стаз. При ишемическом стазе градиент давления в микрососудах уменьшается вследствие значительного понижения давления в их артериальных отделах, что связано с прекращением притока крови из более крупных артерий (например, при тромбозе, эмболии, ангиоспазме и др.).

Застойный (венозный) стаз. Возникает при уменьшении градиента давления на протяжении микрососудов вследствие резкого повышения давления в их венозных отделах (при застое крови вследствие венозной гиперемии, тромбозе более крупных вен, сдавлении их опухолью).

Истинный (капиллярный) стаз. Является результатом патологических изменений в капиллярах (значительного первичного увеличения сопротивления кровотоку в соответствующих сосудах) или нарушения реологических свойств крови (усиленной внутрисосудистой агрегации эритроцитов). Возникновению стаза может способствовать относительно высокая концентрация эритроцитов в крови, протекающей по капиллярам. На развитие и разрешение истинного капиллярного стаза влияют нервные и гуморальные механизмы. Нервная система воздействует на внутрисосудистую агрегацию с помощью биологически активных веществ.

Проявления и последствия стаза

Поскольку остановка кровотока в капиллярах при стазе вызывает прекращение доставки кислорода к соответствующим участкам, **проявления стаза схожи с симптоматикой ишемии.**

Исход стаза зависит от его длительности и места возникновения. Кратковременный стаз – явление обратимое. Если стаз сохраняется в течение длительного времени, происходит распад тромбоцитов с последующим выпадением фибрина и образованием *тромба*.

Наряду с артериальной и венозной гиперемией, ишемией и стазом к нарушениям периферического кровообращения в сосудах среднего диаметра относятся **тромбоз** и **эмболия**.

Тромбоз

Тромбоз – прижизненное отложение сгустка стабилизированного фибрина и форменных элементов крови на внутренней поверхности кровеносных сосудов с частичной или полной обтурацией их просвета.

В отличие от внутрисосудистого свертывания крови, связанного с появлением слабо фиксированных на стенках сосудов фибриновых сгустков, в ходе тромботического процесса формируются *плотные депозиты крови*, которые прочно «прирастают» к субэндотелиальным структурам и реже эмболируют.

Основные факторы тромбообразования (триада Вирхова):

1. Повреждение сосудистой стенки под действием патогенных факторов.
2. Нарушение активности свёртывающей, противосвёртывающей системы крови и сосудистой стенки.
3. Замедление кровотока и его нарушения.

Механизмы тромбообразования в артериях

В основе образования тромбов в артериях лежат:

- Повреждение сосудистого эндотелия.
- Локальный ангиоспазм.
- Адгезия тромбоцитов к участку обнаженного субэндотелия.
- Агрегация тромбоцитов.
- Активация свертывающей способности крови при снижении её фибринолитических свойств.

Повреждение сосудистого эндотелия

Повреждение сосудистого эндотелия может быть обусловлено **травматизацией** или **нарушением метаболизма**.

Нарушение метаболизма эндотелия

При нарушении метаболизма эндотелий морфологически цел, но теряет способность:

- ✓ синтезировать антитромботические, противосвёртывающие и фибринолитические вещества (активатор плазминогена, простациклин и др.);
- ✓ инактивировать прокоагулянтные вещества (V, VIII, IX и X факторы, тромбин, тромбопластин);
- ✓ метаболизировать БАВ, влияющие на систему гемостаза (простагландины, тромбоксан, лейкотриены и т.д.).

Нарушение метаболической функции эндотелиоцитов приводит к развитию *внутрисосудистого свертывания крови*.

Травматическое повреждение эндотелия

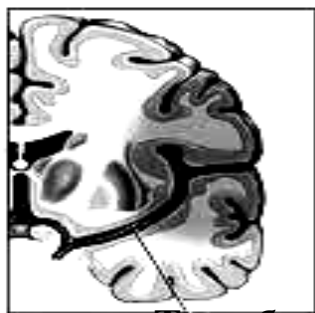
При травматическом повреждении происходит обнажение тромбогенных компонентов базальной мембраны (коллагена, эластина, микрофибрина) с последующей адгезией к ним тромбоцитов.

Последствия тромбоза

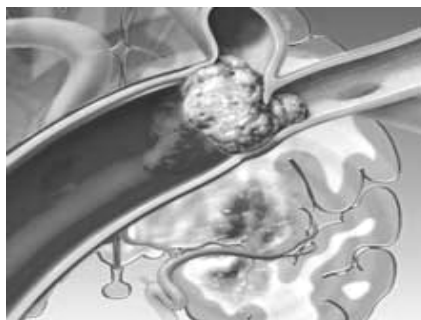
Позитивные последствия тромбоза. Тромбоз может иметь приспособительное значение, поскольку является важной составляющей механизма гемостаза при геморрагических состояниях различной этиологии.

Негативные последствия тромбоза

- Нарушения кровообращения: ишемия при тромбозе артерий, венозный застой и развитие отека при тромбозе вен.
- Образовавшиеся в венах тромбы могут вызывать рефлекторный спазм сосудов (тромбоз легочных вен → спазм коронарных сосудов).
- Закупорка просвета артерии при отсутствии коллатерального кровообращения приводит к развитию некроза ткани (инфаркта, гангрены).
- Отрыв тромба или его части приводит к развитию эмболии.



Тромб



Тромб

Рис. 8. Ишемический инсульт

Клинические варианты артериального тромбоза: тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (тромбоцитопения вследствие активного потребления тромбоцитов в процессе активации тромбоза) и гемолитико-уремический синдром.

Клинические варианты венозного тромбоза: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), дефицит антитромбина III, протеинов C и S.

Исходы тромбоза

- Асептическое (ферментативное, аутолитическое) или септическое (гнойное) расплавление тканей (приводит к септикопиемии и образованию абсцессов в различных органах).
- Организация тромба (замещение соединительной тканью).
- Реканализация сосуда (восстановление проходимости).

Эмболия

Эмболия (от греч. *emballein* – бросить внутрь) – циркуляция в кровеносном или лимфатическом русле образования, в норме в нем не встречающегося, и закрытие либо сужение им кровеносного или лимфатического сосуда.

Приносимые частицы называются **эмболами**.

В зависимости от происхождения эмбола, эмболии могут быть **эндогенного** и **экзогенного** происхождения. Чаще встречаются эндогенные эмболии.

Эндогенные эмболии

- Тромбоэмболия (встречается наиболее часто). Эмболами являются свежесформированные мягкие, рыхлые тромбы, оторвавшиеся от места образования (клапаны легочного ствола и правый атриовентрикулярный (трикуспидальный) клапан → эмболия легочной артерии; левая половина сердца (левое предсердие и левый желудочек, левый атриовентрикулярный (митральный) клапан) и крупные артерии → эмболия головного мозга).
- Тканевая эмболия. Эмболами являются кусочки тканей при травмах, кашицеобразные атеросклеротические массы, синцитиальные клетки последа, клетками опухолей при их распаде (метастазирование).
- Жировая эмболия. Эмболами являются капельки жира при переломах трубчатых костей или размозжении жировой клетчатки. Иногда жировые эмболы, занесенные в легкие, проникают через артерио-венозные анастомозы и легочные капилляры в большой круг кровообращения.

- Эмболия околоплодными водами. Развивается при попадании околоплодных вод во время родов в поврежденные сосуды матки на участке отделившейся плаценты.

Экзогенные эмболии

- Воздушная эмболия. Эмболами являются пузырьки воздуха, попадающие из окружающей атмосферы при ранениях в крупные вены, стенки которых не спадаются (верхнюю полую, яремные, подключичные) и в которых кровяное давление может быть ниже атмосферного. Проникающий в вены воздух может попадать в правый желудочек и образовать воздушный пузырь, тампонирующий полости. Воздушная эмболия также может возникнуть при резком расширении лёгочных альвеол и разрыве их стенки в результате действия ударной волны или при быстром подъёме на большую высоту («взрывная декомпрессия»).
- Газовая эмболия. Эмболами являются пузырьки газа, образующиеся в крови при быстром понижении барометрического давления: при разгерметизации кабины самолета, при быстром подъёме водолазов (кессонная болезнь). Газовая эмболия может развиваться вследствие газовой гангрены.
- Бактерийная и паразитарная эмболия. Эмболами являются конгломераты бактерий или паразитов из какого-либо очага инфекции (гнойные тромбофлебиты, воспаления клапанов сердца – вальвулиты). Паразитарные эмболии – при заносе трихинелл из кишечника в легкое через лимфатические сосуды и грудной лимфатический проток;
- Эмболия инородными телами – попадание этих тел в сосуды во время ранений.

Варианты локализации эмболии:

- в артериях малого круга кровообращения (эмболы заносятся из венозной системы большого круга кровообращения и правых отделов сердца);
- в артериях большого круга кровообращения (эмболы заносятся из левых отделов сердца, артериальной системы большого круга, изредка – из легочных вен);
- в системе воротной вены печени (эмболы приносятся из многочисленных ветвей брюшных вен).

Наряду с обычным движением эмбола (по току крови), возможно его движение против него – **ретроградная эмболия**.

Причины ретроградной эмболии:

- ✓ Тяжесть самого тромба.
- ✓ Повышение внутригрудного давления при резких выдохах (при сильном кашле).
- ✓ Сдавление грудной клетки.
- ✓ Повышение кровяного давления в правых камерах сердца.
- ✓ Замедление кровотока в крупных венах.

Возможна **парадоксальная эмболия**, при которой эмболы из вен большого круга, попав в правые камеры сердца, проникают, минуя малый круг, прямо в левое предсердие и левый желудочек и далее в большой круг. Это может наблюдаться при врождённых пороках сердца – дефектах (незаращении) межпредсердной или межжелудочковой перегородки.

Последствия эмболий

Последствия эмболий зависят от **локализации эмболии** и **происхождения эмболов**. Особенно опасны эмболии сосудов мозга и коронарных сосудов сердца, которые обуславливают развитие инсультов и инфарктов миокарда. Эмболия любой локализации при недостаточности коллатерального кровообращения сопровождается инфарктом ткани.

Типовые нарушения микроциркуляции

Микроциркуляция – это составляющая периферического кровообращения, которая непосредственно обеспечивает обмен веществ между кровью и окружающими тканями.

Микроциркуляторное русло составляют: артериолы, метартериолы, капилляры, венулы, артериоловенулярные анастомозы.

Нарушение микроциркуляции делает невозможным адекватное снабжение тканей кислородом и питательными веществами, а также удаление из них продуктов метаболизма.

Нарушения микроциркуляции принадлежат к типовым патологическим процессам, лежащим в основе многих заболеваний и травм.

Расстройства в системе микроциркуляции можно разделить на 3 большие группы:

1. Нарушения в стенках микрососудов.
2. Внутрисосудистые нарушения.
3. Комбинированные расстройства.

Патологические расстройства на уровне сосудистых стенок микрососудов

Патологические расстройства на уровне сосудистых стенок микрососудов выражаются в изменении формы и расположения эндотелиальных клеток. Одним из наиболее часто наблюдаемых нарушений этого типа является **повышение проницаемости сосудистой стенки**, связанное с действием БАВ (гистамина, кининов, лейкотриенов и др.) при лихорадке, воспалении, аллергии и т.д. Вследствие этого происходит усиление фильтрации, потеря плазмы, увеличение вязкости крови, повышение агрегации эритроцитов, стаз.

Крайней степенью высокой проницаемости стенок сосудов является их повреждение, в последующем – прилипание (адгезия) к повреждённому эндотелию тромбоцитов и других форменных элементов крови, опухолевых клеток, инородных частиц и др., обуславливающих развитие тромбоза. После адгезии соответствующих клеток к эндотелию при сильных повреждениях возникает проникновение форменных элементов через стенки микрососудов (**диapedез**). Следствием нарушения целостности стенки микрососудов являются **микрорровоизлияния**.

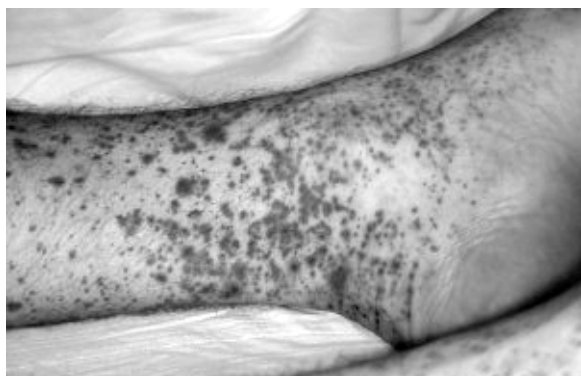


Рис. 8.
Петехиальная и пятнисто-папулёзная сыпь
при геморрагическом васкулите.

Внутрисосудистые нарушения микрогемоциркуляции

Внутрисосудистые нарушения микрогемоциркуляции крайне разнообразны. Среди них чаще всего встречаются **изменения реологических свойств крови**, связанные, прежде всего, с агрегацией (англ. *aggregate* – соединение частей) эритроцитов и других форменных элементов крови. Такие внутрисосудистые расстройства, как замедление кровотока, тромбоз, эмболия, также в значительной степени зависят от нарушения реологических свойств крови.

Факторы, определяющие нарушения реологических свойств крови:

1. Увеличение количества эритроцитов в крови (полицитемия). Доказана прямая зависимость между концентрацией эритроцитов в крови и её относительной вязкостью.

2. Нарушение способности эритроцитов к деформации. Эта способность эритроцитов связана со свойствами их наружной мембраны, а также с высокой текучестью их содержимого. Способность эритроцитов к деформации постепенно уменьшается с их возрастом, в результате чего создается препятствие для прохождения эритроцитов по наиболее узким капиллярам органов макрофагальной системы. Мембраны эритроцитов становятся более жесткими под влиянием различных патогенных факторов (потери ими АТФ, гиперосмолярности и т.д.). Это наблюдается при болезнях сердца, сахарном диабете, раке, стрессах и т.д.

3. Нарушение структуры потока крови в сосудах. Так, при первичном замедлении кровотока продольная ориентация эритроцитов часто сменяется на поперечную, профиль скоростей раз-

личных слоев крови в сосудистом просвете затупляется, траектория движения эритроцитов становится хаотичной. Это приводит к таким изменениям реологических свойств крови, при которых сопротивление значительно увеличивается, вызывая еще большее замедление течения крови в капиллярах и нарушая микроциркуляцию.

4. Усиленная внутрисосудистая агрегация эритроцитов. Способность эритроцитов к агрегации (слипанию) и образованию «монетных столбиков», которые затем склеиваются между собой, является их нормальным свойством. Однако агрегация может значительно усиливаться под влиянием разных факторов, изменяющих как поверхностные свойства эритроцитов, так и среду, окружающую их. При усилении агрегации кровь превращается из взвеси эритроцитов с высокой текучестью в сетчатую суспензию, полностью лишенную этой способности (сладжирование крови). Особенности сладжированной крови являются прилипание друг к другу эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов и повышение вязкости крови, что затрудняет ее движение.

Крайняя степень агрегации эритроцитов в современной медицинской литературе обозначается термином *сладж* (англ. *sludge* – тина, густая грязь, болото). Явления сладжа нарушают микрореологические свойства крови до такой степени, что кровоток в капиллярах замедляется и останавливается полностью – возникает стаз, несмотря на то, что артериовенозная разница кровяного давления на протяжении этих микрососудов сохранена. Однако вначале при стазе крови ни гемолиза, ни свертывания крови не происходит. В течение некоторого времени стаз обратим: движение эритроцитов может возобновляться и проходимость капилляров опять восстанавливается.

Следует отличать *агрегацию* форменных элементов крови от их *агглютинации*. Первый процесс характеризуется обратимостью, в то время как второй необратим.

Факторы, влияющие на возникновение внутрикапиллярной агрегации:

- Повреждение стенок капилляров, вызывающее усиление фильтрации жидкости, электролитов и низкомолекулярных белков (альбуминов) в ткани, вследствие чего в плазме крови увеличивается концентрация высокомолекулярных белков (глобулинов и фибриногена), что является важнейшим фактором усиления агрегации. Адсорбция этих белков на мембранах эритроцитов уменьшает их поверхностный потенциал и способствует агрегации.
- Проникновение химических повреждающих агентов внутрь капилляров и непосредственное действие их на эритроциты, вызывающее изменение физико-химических свойств их мембран.
- Скорость кровотока в капиллярах, обусловленная функциональным состоянием приводящих артерий. Их констрикция приводит к замедлению кровотока в капиллярах (ишемии), способствуя агрегации эритроцитов.

Расстройства микроциркуляции, связанные с периваскулярными изменениями

На состояние микрогемоциркуляции могут влиять **внесосудистые тканевые факторы** (клеточные и неклеточные компоненты соответствующих гистионов). Одним из ведущих патогенетических факторов является реакция на повреждающие агенты тканевых базофилов и тучных клеток (мастоцитов) соединительной ткани, окружающей сосуды.

При некоторых патологических процессах (воспаление, аллергия и т.д.) из тканевых базофилов при их дегрануляции в интерстициальное пространство, окружающее микрососуды, выбрасываются БАВ: гистамин, серотонин, гепарин и ферменты (в том числе лизосомальные). Влияние БАВ на микроциркуляцию связано с действием на *тонус* и *проницаемость микрососудов*, *реологические свойства* крови. А под влиянием лизосомальных ферментов происходит *деструкция базальной мембраны* микрососудов.

Внесосудистым фактором, влияющим на состояние микроциркуляции, является **затруднение лимфообращения** (см. ниже).

Комбинированные нарушения микрогемоциркуляции

Комбинированные расстройства микроциркуляции, связанные с внутрисосудистыми нарушениями, изменениями стенки сосудов и внесосудистых компонентов, встречаются довольно часто.

Типовые нарушения лимфообращения

Лимфатические капилляры играют дренажную роль (отводят жидкость). При нарушении проходимости лимфатических капилляров и нарушении их дренажной функции развиваются нарушения микроциркуляции разной степени выраженности (рис. 9).



Рис. 9. Патологические изменения, наблюдающиеся при деформации или облитерации лимфатических капилляров

Недостаточность лимфатической системы – состояние, при котором лимфатические сосуды не выполняют свою основную функцию (осуществление постоянного и эффективного дренажа интерстиция).

Формы недостаточности лимфообращения:

- **Механическая недостаточность**, при которой течение лимфы затруднено в связи с наличием органических (сдавление, облитерация) или функциональных причин (повышение давления в магистральных венозных сосудах).
- **Динамическая недостаточность**, при которой объём трансудации межтканевой жидкости превышает возможности лимфатической системы обеспечивать эффективный дренаж.
- **Резорбционная недостаточность**, обусловленная морфофункциональными изменениями межуточной ткани, накоплением белков и осаждением их в интерстиции.

Недостаточность лимфообращения может быть *общей* и *местной*, *острой* и *хронической*.

Основные **клинико-анатомические проявления** недостаточности лимфообращения в острой стадии – *лимфедема*, накопление белков и продуктов распада в межуточной ткани (слоновость, хилёзный асцит, хилоторакс), а в хронической – развитие фиброза.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА САМОПОДГОТОВКИ

Тестовые задания

1. Какие из перечисленных воздействий и факторов могут привести к развитию артериальной гиперемии?

1. перерезка периферических нервов
2. механическое раздражение ткани или органа
3. снятие эластического жгута с конечности

4. закрытие просвета артерии тромбом
5. действие горчичников на кожу
6. сдавление вен опухолью

Ответ _____

2. Какие изменения микроциркуляции характерны для венозной гиперемии?

1. замедление кровотока в артериолах, капиллярах и венолах

2. маятникообразный кровоток
3. усиление лимфооттока от ткани
4. уменьшение количества функционирующих капилляров
5. увеличение артериовенозной разницы давлений

Ответ _____

3. Для венозной гиперемии характерно:

1. увеличение кровенаполнения органа или ткани
2. уменьшение кровенаполнения органа или ткани
3. увеличение количества протекающей через орган или ткань крови
4. уменьшение количества протекающей через орган или ткань крови
5. затруднение оттока крови по венам
6. увеличение объёмной скорости кровотока
7. увеличение резорбции жидкости в венах
8. цианоз ткани
9. побледнение ткани

Ответ _____

4. Какие изменения микроциркуляции характерны для артериальной гиперемии?

1. увеличение количества функционирующих капилляров
2. уменьшение внутрикапиллярного давления
3. увеличение кровотока в капиллярах
4. усиление лимфооттока от ткани
5. усиление фильтрации жидкости из сосудов в ткань
6. значительное расширение функционирующих капилляров

Ответ _____

5. Укажите возможные причины ишемии:

1. эмболия вены
2. облитерация артерии
3. спазм артерии
4. компрессия вены
5. обтурация артерии
6. болевое раздражение

Ответ _____

6. Для артериальной гиперемии характерно:

1. увеличение объёма органа или ткани
2. увеличение кровенаполнения органа или ткани
3. расширение просвета артерий

4. сужение просвета артерий
5. нарушение оттока крови по венам и лимфатическим сосудам
6. снижение объёмной скорости кровотока
7. увеличение лимфообразования
8. снижение лимфообразования

Ответ _____

7. Какие изменения микроциркуляции характерны для ишемии?

1. повышение артериовенозной разницы давлений
2. понижение давления крови в артериолах и прекапиллярах
3. повышение линейной скорости кровотока
4. усиление резорбции жидкости из ткани в капилляры
5. уменьшение числа функционирующих капилляров

Ответ _____

8. Для ишемии характерно:

1. уменьшение кровенаполнения органа или ткани
2. сужение артериальных сосудов
3. нарушение оттока крови по венам
4. увеличение лимфообразования
5. снижение объёмной скорости кровотока
6. повышение давления крови в сосудах ишемизированной области
7. цианоз ткани
8. побледнение ткани

Ответ _____

9. Какие из перечисленных воздействий и факторов могут привести к развитию венозной гиперемии:

1. перерезка периферических нервов
2. повышение давления в крупных венах
3. тромбоз вен при недостаточном коллатеральном оттоке крови
4. сдавление вен увеличенной маткой при беременности
5. повышение концентрации катехоламинов в крови
6. механическое раздражение органа

Ответ _____

Тестовые задания Крок-1

1. Во время игры в волейбол спортсмен после прыжка приземлился на внешний край стопы. Возникла острая боль в голеностопном суставе. Затем появилась припухлость, кожа покраснела, стала более тёплой на ощупь. Какой вид расстройства периферического кровообращения развился в данном случае?

- А. Ишемия
- В. Артериальная гиперемия
- С. Стаз
- Д. Венозная гиперемия
- Е. Тромбоз

2. У больного с ранением кисти начали образовываться отеки. В какой стадии нарушения местного кровообращения это происходит?

- А. Артериальная гиперемия
- В. Стаз
- С. Венозная гиперемия
- Д. Спазм артериол
- Е. Престаз

3. В эксперименте К. Бернар, раздражая *chorda tympani* (ветви п. *Facialis*), наблюдал усиление секреции поднижнечелюстной слюнной железы и развитие артериальной гиперемии. Какой по механизму развития является эта гиперемия?

- А. Нейротоническая
- В. Нейропаралитическая
- С. Метаболическая
- Д. Реактивная
- Е. Рабочая

4. При моделировании воспаления на брыжейке лягушки под микроскопом наблюдали расширение артериальных сосудов, ускорение кровотока, осевой ток крови. Какой вид артериальной гиперемии возник?

- А. Постишемическая
- В. Метаболическая
- С. Вакатная
- Д. Реактивная
- Е. Рабочая

5. У больного с переломом голеностопного сустава после снятия гипсовой повязки наблюдается отёк стопы, цианоз, местное понижение температуры, увеличение органа в объёме. Какой вид нарушения кровообращения

наблюдается при этом?

- А. Рабочая гиперемия
- В. Метаболическая артериальная гиперемия
- С. Венозная гиперемия
- Д. Реактивная гиперемия
- Е. Ишемия

6. Больному с закрытым переломом плечевой кости наложена гипсовая повязка. На следующий день появились припухлость, синюшность и похолодание кисти травмированной руки. О каком расстройстве периферического кровообращения свидетельствуют эти признаки?

- А. Артериальная гиперемия
- В. Ишемия
- С. Венозная гиперемия
- Д. Тромбоз
- Е. Эмболия

7. У больного с пародонтитом отмечается отёк дёсен. Они имеют темно-красный цвет. Какое местное нарушение кровообращения преобладают в деснах больного?

- А. Артериальная гиперемия
- В. Ишемия
- С. Тромбоз
- Д. Венозная гиперемия
- Е. Эмболия

8. У больного после лечения кариеса на участке десны вокруг больного зуба возникла гиперемия, отек, боль. Какое нарушение местного кровообращения возникло в данном случае?

- А. Тромбоз
- В. Ишемия
- С. Стаз
- Д. Престаз
- Е. Венозная гиперемия

9. У больного с варикозным расширением вен, при осмотре нижних конечностей отмечается: цианоз, пастозность, снижение температуры кожи, единичные петехии. Какое расстройство гемодинамики имеется у больного?

- А. Венозная гиперемия
- В. Компрессионная ишемия
- С. Обтурационная ишемия
- Д. Тромбоэмболия
- Е. Артериальная гиперемия

10. Больной 25 лет жалуется на появление и усиление боли в мышцах ног во время ходьбы, из-за чего он вынужден часто останавливаться. Объективно: кожа на ногах бледная, волосистой покров отсутствует, ногти на пальцах стоп – 3 трофическими изменениями. Пульсация артерий стоп отсутствует. Вероятной причиной этих изменений будет:

- А. Ишемия
- В. Венозная гиперемия
- С. Артериальная гиперемия
- Д. –
- Е. Эмболия

11. У мужчины 48-ми лет обнаружено нарушение периферического кровообращения с ограничением прилива артериальной крови, при этом имеет место побледнение данного участка, снижение местной температуры. Это нарушение называется:

- А. Венозная гиперемия
- В. Стаз
- С. Реперфузионный синдром
- Д. Ишемия
- Е. Сладж

12. После механической травмы больному наложили жгут на руку, чтобы остановить кровотечение. Ниже жгута рука побледнела, появилось чувство онемения. Это состояние является следствием:

- А. Венозного застоя
- В. Обтурационной ишемии
- С. Ангиоспастической ишемии
- Д. Компрессионной ишемии

Е. Тромбоза

13. У пилота на высоте 14000 м возникла аварийная разгерметизация кабины. Какой из видов эмболии у него развился?

- А. Газовая
- В. Эмболия инородным телом
- С. Тромбоэмболия
- Д. Воздушная
- Е. Жировая

14. После вынужденного быстрого поднятия водолаза из глубины на поверхность у него появились признаки кессонной болезни – боль в суставах, зуд кожи, мерцание в глазах, помрачение сознания. Каким видом эмболии они были обусловлены?

- А. Воздушной
- В. Жировой
- С. Тканевой
- Д. Тромбоэмболией
- Е. Газовой

15. Женщина 54-х лет была доставлена в травматологическое отделение после автомобильной катастрофы. Травматолог диагностировал множественные переломы нижних конечностей. Какой вид эмболии наиболее вероятно может развиваться в данном случае?

- А. Тканевая
- В. Тромбоэмболия
- С. Воздушная
- Д. Жировая
- Е. Газовая

Ф.И.О. студента	Дата	Балл	Подпись преподавателя

Тема: **ВОСПАЛЕНИЕ**

Актуальность темы. Воспаление, как типовой патологический процесс, сложившийся в процессе эволюции и возникающий в ответ на любое повреждение тканей организма, лежит в основе многих заболеваний инфекционной и неинфекционной природы у человека и животных. Знание основных внешних проявлений воспалительной реакции, сущности процессов, которые лежат в основе воспаления, механизмов их развития и последствий необходимо для своевременной и правильной диагностики заболеваний воспалительного характера, проведения рациональной патогенетической терапии на любых этапах развития воспалительного процесса.

Общая цель – уметь охарактеризовать воспаление как типовой патологический процесс, изучить изменения в организме, основные причины и механизмы при воспалении, принципы терапии.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Раскрыть суть понятия “воспаление”. Охарактеризовать основные процессы, которые лежат в его основе.
2. Назвать основные внешние признаки воспаления и пояснить механизм их появления.
3. Изучить динамику изменений микроциркуляции, основные стадии сосудистой реакции при воспалении.
4. Объяснить механизм расстройств микроциркуляции на разных этапах развития сосудистой реакции.
5. Связать изменения кровообращения, которые наблюдаются, с процессами экссудации и эмиграции лейкоцитов и другими явлениями при воспалении.
6. Уметь оценить значение сосудистой реакции в патогенезе воспаления.

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

Уметь:

1. Обездвиживать и фиксировать лягушку, проводить на ней простейшие оперативные вмешательства (каф. физиологии).
2. Определять микроскопически разные виды кровеносных сосудов в тканях по их структуре и характеру кровообращения (каф. гистологии и физиологии).

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Определение понятия «воспаление». Основные признаки воспаления.
2. Этиология воспаления. Общий патогенез воспаления
3. Медиаторы воспаления.
4. Последовательность сосудистых явлений очага воспаления.
5. Классификация воспаления.
6. Понятие об экссудации, экссудате.
7. Понятие об эмиграции лейкоцитов. Механизмы эмиграции.
8. Общие проявления воспаления.
9. Взаимосвязь местных и общих изменений при воспалении.

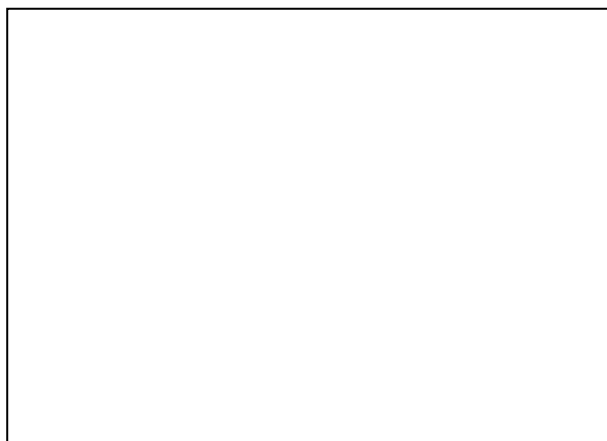
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ ЗАНЯТИЯ

Опыт № 1: Опыт Конгейма.

Объект опыта: лягушка.

Оборудование и реактивы: микроскоп, пробковая дощечка, пинцеты, шприцы, изотонический раствор NaCl.

Постановка опыта. Фиксировать лягушку на пробковой дощечке в положении “на животе” так, чтобы нижняя треть ее живота находилась у края бокового отверстия дощечки. Разрезать кожу по боковой поверхности живота. Вскрыть брюшную полость (длина разреза – 0,5-0,7 см). Пинцетом осторожно извлечь петлю тонкой кишки, расправить брыжейку над отверстием дощечки и фиксировать петлю тонкой кишки к дощечке булавками. Наблюдать под микроскопом (при малом и среднем увеличении) развитие основных сосудистых явлений при воспалении. Зарисовать наблюдаемые под микроскопом сосудистые изменения и записать их последовательность.



ВЫВОДЫ:

Опыт № 2: изучение клеточного состава экссудата в динамике воспаления.

Объект опыта: морская свинка.

Постановка опыта. Заблаговременно готовятся мазки-отпечатки с клеточным составом экссудата: морским свинкам внутрибрюшинно вводят 1 мл взвеси культуры стафилококков (2 млрд. микробных тел). Животные выводятся из эксперимента через 40 мин (через 3- и 24-часа) с помощью тиопентального наркоза. Вскрывается брюшная полость и готовятся мазки-отпечатки, дотрагиваясь предметным стеклом к стенке кишки. Мазки высушиваются на воздухе, фиксируются в течение 5 мин и окрашиваются краской Романовского 15 мин.

Изучить под микроскопом с иммерсией заблаговременно приготовленные препараты 40 минутных, 3- и 24-часовых экссудатов. Определить изменения клеточного состава экссудата в динамике воспаления. Обратить внимание на явления фагоцитоза лейкоцитами.

Зарисовать препараты.

40 минут	3 часа	24 часа

ВЫВОДЫ: _____

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

ВОСПАЛЕНИЕ (лат. *inflammatio* – *воспламенение*) – это сложная, комплексная местная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение ткани, вызванное действием различных агентов.

Воспаление – это реакция, выработанная в процессе филогенеза, имеющая защитно-приспособительный характер. Она направлена на уничтожение агента, вызвавшего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани. В общей патологии человека воспаление принято рассматривать как важнейший «ключевой» общепатологический и вместе с тем биологический процесс.

- ❖ Воспаление является типовым патологическим процессом.
- ❖ Воспаление возникает в ответ на действие патогенного фактора.
- ❖ Воспаление характеризуется развитием как патологических, так и адаптивных реакций организма.
- ❖ Воспаление направлено на локализацию, уничтожение и удаление из организма патогенного фактора, вызвавшего воспаление, а также на ликвидацию последствий его действия.

ЭТИОЛОГИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Причиной воспаления может быть любой фактор, способный вызвать повреждение ткани. Фактор, вызвавший воспаление, называется **воспалительным агентом** или **флогогеном** (греч. *phlogogen* – *вызвавший воспаление*).

Классификация причин воспаления в зависимости от природы и происхождения флогогенного фактора приведена на рисунке 1.

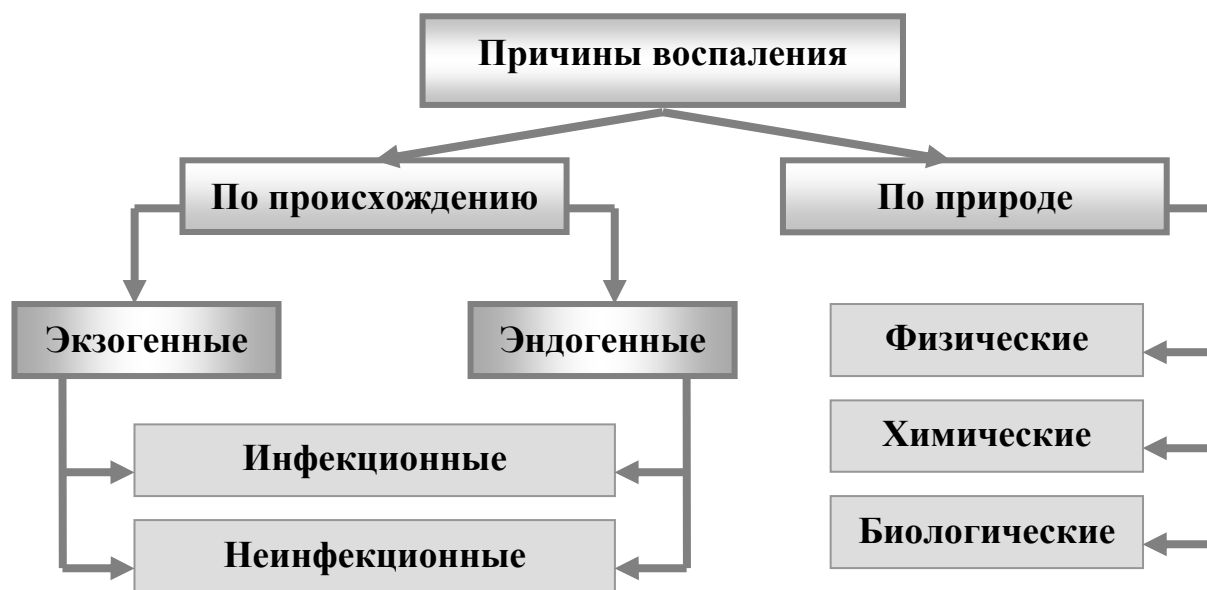


Рис. 1. Причины воспаления

Природа флогогенного фактора может быть физической, химической и биологической.

- **Физические факторы воспаления.** Наиболее частые физические факторы:
 - ✓ механическая травма тканей,
 - ✓ чрезмерно высокая или низкая температура,
 - ✓ воздействие электрического тока или лучистой энергии,
 - ✓ внедрение в ткань инородного тела и т.п.
- **Химические факторы воспаления:**
 - ✓ экзо- и эндогенные органические или неорганические кислоты и щелочи в высоких концентрациях,

- ✓ избыток в тканях органических соединений: продуктов метаболизма, экскретов, компонентов биологических жидкостей (молочной, пировиноградной и других кислот, а также их солей, жёлчи, мочи, мочевины, солей кальция и др.),
- ✓ лекарственные вещества, вводимые в ткани (в частности гипертонические растворы хлористого кальция, калия, натрия, карбонатов, камфара, некоторые витамины) и др.
- **Биологические агенты воспаления** – одна из наиболее распространённых причин воспаления:
 - ✓ инфекционные (вирусы, риккетсии, бактерии, а также одно- и многоклеточные паразиты, грибы),
 - ✓ иммуноаллергические (комплексы Аг-Ат; антигенно- и генетически чужеродные структуры, например денатурированные белки или погибшие участки ткани; инфицированные вирусом или опухолевые клетки; аутоантитела),
 - ✓ токсины насекомых, животных, растений.

В зависимости от происхождения воспалительные факторы подразделяют на **экзогенные** и **эндогенные**. В свою очередь, в каждой из этих групп выделяют **инфекционные** и **неинфекционные** агенты.

- **Экзогенные воспалительные факторы:**
 - инфекционно-паразитарные возбудители (бактерии, риккетсии, вирусы, паразиты, микоплазмы, патогенные грибы),
 - токсины и яды растений, насекомых и животных,
 - чужеродная плазма, сыворотка (например, при вакцинации) или цельная кровь,
 - взвеси клеток,
 - трансплантированные ткани или органы.
- **Эндогенные факторы воспаления:**
 - **Эндогенные биологические агенты:**
 - ✓ продукты деструкции повреждённых или погибших тканей (например, в результате их ушиба, ожога, отморожения или нарушения кровотока в них),
 - ✓ активировавшаяся условно-патогенная микрофлора,
 - ✓ иммуноаллергические комплексы Аг+АТ+комплемент и др.
 - **Эндогенные химические агенты** (продукты нормального или нарушенного метаболизма, если они не выводятся из организма с экскретами):
 - ✓ Накопление в тканях мочевая кислота и её солей, мочевины и других продуктов азотистого обмена при почечной недостаточности, что сопровождается развитием воспаления – возникают бронхиты, пневмонии, гастриты, дерматиты.
 - ✓ При нарушении функции печени, расстройстве обмена жёлчных пигментов последние, а также другие компоненты жёлчи могут в избытке накапливаться в различных тканях, приводя к развитию в них воспаления.

Условия, влияющие на возможность возникновения и характер развития воспаления

Интенсивность действия флогогенных факторов. Выраженность воспалительного эффекта флогогенных факторов зависит не только от его природы или происхождения, но и от интенсивности действия: чем она выше, тем, как правило, более остро протекает воспалительная реакция.

Реактивность организма относится к числу наиболее значимых условий развития воспаления. Реактивность может быть нормальной, повышенной и пониженной.

Нормальная реактивность. При нормальной реактивности характер воспаления *адекватен* по выраженности, масштабу и другим особенностям течения фактору, вызвавшему его. В этом случае говорят о **нормергическом течении воспаления**.

Повышенная или качественно изменённая реактивность (например, при сенсibilизации аллергеном). В этих условиях часто наблюдается бурная воспалительная реакция со значительным повреждением тканей. Такой характер воспаления обозначают как **гиперергический**.

Пониженная реактивность (например, у детей раннего возраста, у людей преклонного возраста, у лиц, перенесших хронические заболевания). При этом воспалительная реакция может быть выражена незначительно. В таком случае её называют **гипергической**.

Регионарные особенности тканей или органов, подвергшихся воздействию флоггенного агента, чрезвычайно важны для возникновения и характера развития воспаления. Так, хроническая локальная травматизация тканей, дистрофические процессы, нарушения кровообращения, пониженная активность механизмов иммунной и неиммунной резистентности облегчают реализацию действия патогенного фактора и нередко усугубляют повреждение тканей в очаге воспаления.

ПАТОГЕНЕЗ ВОСПАЛЕНИЯ

Возникнув под влиянием повреждающего фактора, воспаление характеризуется развитием, как правило, более или менее стереотипного и динамичного комплекса **изменений в очаге воспаления** и в организме в целом. Вместе с тем (учитывая, что воспаление в большинстве случаев является звеном патогенеза разных болезней) характер и динамика воспалительных изменений при разных заболеваниях и у различных пациентов имеют специфику.

Воспаление – реакция всего организма на повреждение, однако эффекторными его системами являются: система крови, микроциркуляторное русло, соединительная ткань.

Система крови играет решающую роль в реализации воспаления, поскольку лейкоциты служат главными клетками-эффекторами процесса и вся система в целом обеспечивает возникновение и поддержание лейкоцитарной инфильтрации – основного компонента воспаления. Соединительная ткань является пусковой системой воспаления, а микроциркуляторное русло обеспечивает взаимосвязь между системой крови и соединительной тканью.

Компоненты воспаления

Закономерная динамика воспаления как типового патологического процесса определяется тем, что в основе его развития находится несколько общих и взаимосвязанных компонентов (рис. 2). Каждый из этих компонентов воспаления, в свою очередь, сложный динамический комплекс взаимозависимых реакций, процессов и факторов.

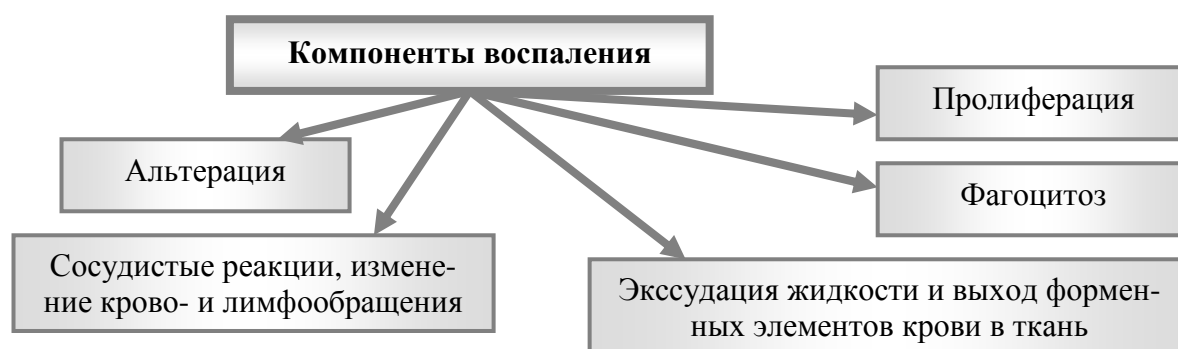


Рис. 2. Компоненты воспаления

1. АЛЬТЕРАЦИЯ

Альтерация (лат. *alteratio* – изменение), или дистрофия, – повреждение ткани, нарушение в ней питания (трофики) и обмена веществ, её структуры и функции.

Альтерация – первое и непосредственное следствие повреждающего действия флогогенного фактора и инициальное звено механизма развития воспаления.

Различают **первичную и вторичную** альтерацию. Как первичная, так и вторичная альтерация являются сложным комплексом изменений разных сторон жизнедеятельности клеток (рис. 3).



Рис. 3. Альтерация как компонент воспаления

Зона первичной альтерации

Причина формирования первичной альтерации: флогогенный фактор, действующий на ткань.

Локализация первичной альтерации: место прямого контакта причины воспаления с тканью (эта зона – эпицентр очага воспаления).

Основные механизмы первичной альтерации:

- Повреждение мембранных структур и внутриклеточных ферментов, а также структур межклеточного вещества.
- Расстройства энергетического обеспечения функций и пластических процессов в повреждённой ткани.
- Нарушения трансмембранного переноса и градиента ионов, соотношения их между собой, содержания жидкости внутри и за пределами клетки и в зоне альтерации в целом.

Проявления первичной альтерации:

- Расстройства функции повреждённых, но ещё жизнеспособных участков ткани вне зоны некроза.
- Некроз.
- Значительные физико-химические изменения.
- Различные формы дистрофии.

Время начала развития вышеуказанных изменений колеблется в широком диапазоне и определяется особенностями флогогенного фактора, ткани или органа, подвергшегося его воздействию, реактивности организма. Тем не менее первые изменения выявляются сразу после воздействия причины воспаления на ткань.

Первичная альтерация является результатом повреждающего действия *самого воспалительного агента*, поэтому ее выраженность при прочих равных условиях (реактивность организма, локализация) зависит от *свойств флогогена*.

Первичная альтерация *не является компонентом воспаления*, так как воспаление – это реакция на *повреждение*, вызванное флогогеном, то есть на *первичную альтерацию*. Однако практически первичные и вторичные альтеративные явления трудно отделимы друг от друга. В то же время первичная альтерация весьма кратковременна и незначительна по сравнению с общим её объёмом.

Зона вторичной альтерации

Вторичная альтерация непосредственно не зависит от воспалительного агента, для ее развития *нет необходимости* в дальнейшем присутствии флогогена в очаге. Она является *реакцией организма на уже вызванное вредным началом повреждение*, то есть является неотъемлемой частью воспалительной реакции. Более того, вторичная альтерация является необходимым компонентом воспаления как защитно-приспособительной реакции, направленной на локализацию и элиминацию флогогена и (или) поврежденной им ткани. Путем вторичной альтерации достигаются все остальные воспалительные явления. Она инициирует экссудацию, эмиграцию лейкоцитов и пролиферацию, через них обеспечивает собственную регуляцию, что и создает автоматизм воспалительной реакции.

Причины вторичной альтерации:

- *Эффекты флогогенного агента* (хотя за пределами эпицентра очага воспаления эффективность его патогенного воздействия значительно ниже).
- Влияние факторов, *вторично формирующихся в зоне первичной альтерации* в связи с образованием медиаторов воспаления, развитием метаболических, физико-химических и дистрофических изменений.

Механизмы развития вторичной альтерации:

- Расстройства *местных механизмов нервной регуляции* в связи с повреждением тел нейронов, нервных стволов и/или их окончаний, синтеза, накопления и высвобождения из них нейромедиаторов.
- Нарушение выброса *нейромедиаторов* (норадреналина, ацетилхолина и др.) из нервных терминалей симпатической и парасимпатической системы в очаге воспаления и стадийные изменения чувствительности тканей к нейромедиаторам в этом очаге.
- Расстройства *аксонного транспорта* трофических и пластических факторов (углеводов, липидов, белков, адениннуклеотидов, нуклеиновых кислот, БАВ, ионов и других агентов) от тел нейронов к соматическим клеткам.
- Стадийные *изменения тонуса сосудов микроциркуляторного русла* и в связи с этим – расстройства кровообращения.
- *БАВ*, поступающие в зону вторичной альтерации *из зоны первичной альтерации*, а также образующиеся за пределами очага воспаления.

В совокупности эти изменения обуславливают расстройства обмена веществ, значительные физико-химические сдвиги **в зоне вторичной альтерации**, развитие различных видов дистрофий и даже некроза.

Проявления вторичной альтерации

- Изменения структуры клеток и межклеточного вещества тканей, обычно обратимые (например, признаки повреждения клеток, архитектуры ткани и др.).
- Расстройства метаболизма (отклонения в обмене веществ).
- Умеренные отклонения физико-химических параметров (например, pH, осмоляльности жидкости, температуры тканей).
- Обратимые изменения функции тканей и органов.

Как следует из характеристики механизмов развития изменений в зоне вторичной альтерации, её формирование несколько сдвинуто во времени (секунды – минуты) по сравнению со сроками формирования зоны первичной альтерации.

Интенсивность формирования различных зон альтерации, выраженность изменений в них и соотношение их размеров существенно различаются и в каждом конкретном случае зависят от причины воспаления, структурных и функциональных особенностей ткани или органа, в котором развивается воспаление, реактивности организма и других условий.

Изменение обмена веществ при воспалении

В очаге воспаления наблюдаются закономерные фазные изменения метаболизма, которые заключаются в энергетическом и пластическом обеспечении местных адаптивных реакций в очаге воспаления, направленных на локализацию, уничтожение и элиминацию флогогенного агента, а также на ликвидацию патогенных последствий его воздействия.

Нарушение обмена углеводов при воспалении

В очаге воспаления метаболизм углеводов претерпевает характерные изменения, выражающиеся в преобладании гликолиза и развитии ацидоза.

Причины нарушения обмена углеводов при воспалении

- Повреждения мембранного аппарата и митохондриальных ферментов
- Избыток Ca^{2+} , оказывающий разобщающее действие на окислительное фосфорилирование.
- Увеличение в клетках уровня АДФ, АМФ и неорганического фосфата.

Проявления нарушения обмена углеводов при воспалении

- Увеличение поглощения тканью кислорода при одновременном снижении эффективности окисления глюкозы в процессе тканевого дыхания.
- Активация гликогенолиза и гликолиза.
- Уменьшение уровня АТФ в ткани.
- Накопление избытка лактата и пирувата.

Последствия нарушения обмена углеводов при воспалении

- ❖ Образующаяся при гликолизе АТФ поддерживает энергозависимые процессы в клетках.
- ❖ Активация гликолиза сопровождается накоплением в клетках и в внеклеточной среде пирувиноградной, молочной и др. кислот, что ведёт к формированию метаболического ацидоза.
- ❖ Отмечается быстрое восстановление эффективности тканевого дыхания, снижение интенсивности гликолиза и нормализация энергетического обеспечения клеточных процессов.

Нарушение обмена липидов при воспалении

Обмен липидов в очаге воспаления характеризуется доминированием липолиза над реакциями их синтеза (рис. 4).



Рис. 4. Изменения метаболизма липидов в очаге воспаления

Нарушение обмена белков при воспалении

Обмен белков характеризуется **преобладанием протеолиза** над процессами протеосинтеза.

Главные причины обмена белков при воспалении:

- Прямое патогенное действие флогогенного агента, в том числе ферментативный протеолиз.
- Выделение из повреждённых клеток, а также из лейкоцитов протеолитических ферментов.
- Активация свободнорадикальных и перекисных реакций.

Проявления обмена белков при воспалении представлены на рис. 5

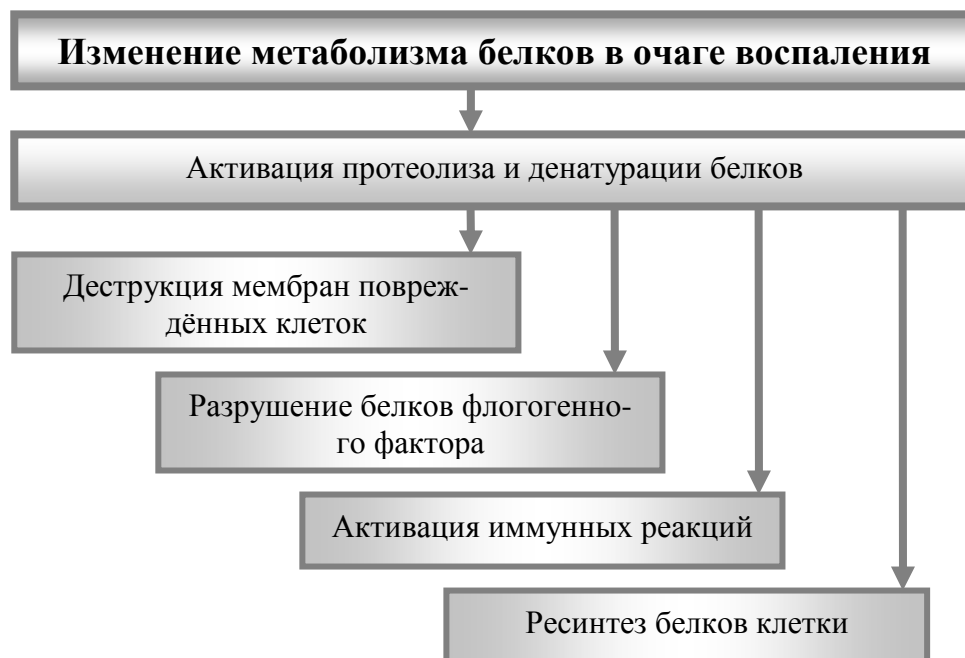


Рис. 5. Изменение метаболизма белков в очаге воспаления

Последствия обмена белков при воспалении:

- Деструкция мембран клеток, повреждённых флогогенным фактором.
- Разрушение белковых структур.
- Активация иммунных (в том числе иммунопатологических) реакций.
- Продукты протеолиза служат субстратом синтеза новых клеточных компонентов взамен повреждённых.

Нарушения обмена ионов и воды при воспалении

Главные причины нарушения обмена ионов и воды при воспалении

- Прямое повреждающее действие флогогенного агента на мембраны клеток.
- Нарушения энергетического обеспечения селективного переноса катионов.
- Расстройства работы ионообменных механизмов (H^+ - Ca^{2+} , Na^+ - Ca^{2+} , H^+ - K^+).
- Снижение кинетической активности катионзависимых мембранных АТФаз (Na^+ - K^+ -АТФазы, Ca^{2+} - Mg^{2+} -АТФазы).
- ✓ Нарушения физико-химического состояния и микроструктуры клеточных мембран.

Проявления нарушения обмена ионов и воды при воспалении

В совокупности указанные изменения сопровождаются *потерей клеткой* K^+ , Mg^{2+} , ряда микроэлементов и увеличением их концентрации на внешней поверхности клеточной мембраны. Одновременно с этим *повышается внутриклеточное* содержание Na^+ и Ca^{2+} , а также воды.

Последствия нарушения обмена ионов и воды при воспалении

- Значительное увеличение осмотического давления внутри клеток, набухание клеток и их оргanelл, перерастяжение и разрыв мембран и в конце концов – гибель клеток.

Физико-химические изменения в очаге воспаления

Расстройства обмена веществ сопровождаются существенными и закономерными физико-химическими сдвигами в очаге воспаления. Основные физико-химические изменения в очаге воспаления перечислены на рисунке 6.

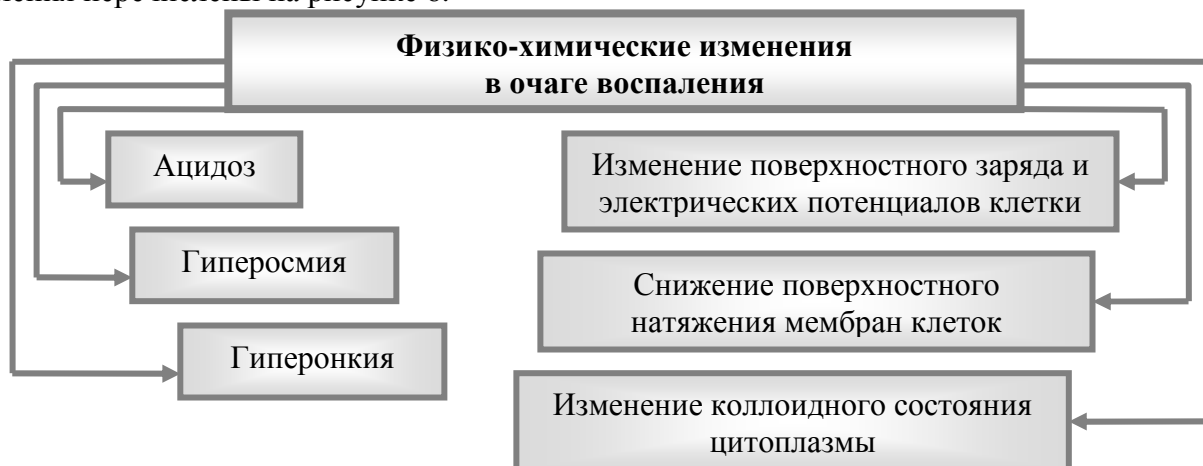


Рис. 6. Физико-химические изменения в очаге воспаления

Особенности изменения концентрации H^+ в очаге воспаления:

Чем острее протекает воспаление, тем более выражен ацидоз (при остром гнойном воспалении рН составляет 6,5-5,39, а при хроническом – 7,1-6,6): из компенсированного он бы строго трансформируется в некомпенсированный. Последствия метаболического ацидоза приведены на рисунке 7.



Рис. 7. Эффекты ацидоза в очаге воспаления

Гиперосмия в очаге воспаления

В очаге воспаления в большей или меньшей мере повышается *осмотическое давление*.

Причины гиперосмии в очаге воспаления:

- Повышенное ферментативное и неферментативное разрушение макромолекул
- Усиленный гидролиз солей и соединений, содержащих неорганические вещества.
- Поступление осмотически активных соединений из повреждённых и разрушенных клеток.

Последствия гиперосмии в очаге воспаления:

- Гипергидратация очага воспаления.
- Повышение проницаемости сосудистых стенок.
- Стимуляция эмиграции лейкоцитов.
- Изменение тонуса стенок сосудов и кровообращения в очаге воспаления.
- Формирование чувства боли.

Гиперонкия в очаге воспаления

Увеличение онкотического давления в воспалённой ткани – закономерный феномен.

Причины гиперонкии в очаге воспаления:

- Увеличение концентрации белка в очаге воспаления в связи с усилением ферментативного и неферментного гидролиза пептидов.
- Выход белков (в основном альбуминов) из крови в очаг воспаления в связи с повышением проницаемости стенок микрососудов.

Последствия гиперонкии в очаге воспаления. Основное – развитие отёка в очаге воспаления.

Заряд и электрические потенциалы

Причины нарушения электрофизиологических процессов в клетках:

- ✓ Повреждение клеточных мембран.
- ✓ Нарушение энергообеспечения трансмембранного переноса ионов.
- ✓ Нарушения ионного баланса во внеклеточной жидкости.

Последствия нарушения электрофизиологических процессов в клетках:

- Изменение порога возбудимости клеток.
- Колебание чувствительности клеток к действию БАВ (цитокинов, гормонов и др.).
- Потенцирование миграции фагоцитов за счёт электрокинеза.

Изменение поверхностного натяжения мембран в очаге воспаления:

Для очага воспаления характерно **уменьшение поверхностного натяжения** клеточных мембран. **Основная причина изменения поверхностного натяжения мембран в очаге воспаления** – значительное увеличение концентрации в очаге воспаления поверхностно-активных веществ (фосфолипидов, высших жирных кислот, K^+ , Ca^{2+} и некоторых других).

Последствия изменения поверхностного натяжения мембран в очаге воспаления:

- Облегчение подвижности клетки, поскольку уменьшение поверхностного натяжения плазмолеммы способствует образованию псевдоподий.
- Потенцирование адгезии клеток при фагоцитозе.
- Облегчение контакта фагоцитов и лимфоцитов при реализации реакций иммунитета или аллергии.

Коллоидное состояние цитозоля и межклеточного вещества в очаге воспаления

Изменения коллоидного состояния цитозоля и межклеточного вещества выявляются уже на начальном этапе воспаления.

Причины изменения коллоидного состояния цитозоля в очаге воспаления:

Избыток H^+ , K^+ , Na^+ , жирных кислот, пептидов, аминокислот, др. метаболитов и БАВ (наряду с изменением степени гидратации цитоплазмы) приводит к облегчению переходов «гель <-> золь». В наибольшей степени такая трансформация характерна для фагоцитов.

Основные механизмы изменения коллоидного состояния цитозоля в очаге воспаления:

- Изменение степени полимеризации макромолекул (гликозаминогликанов, белков и др.).
- Фазовые переходы микрофиламентов:
 - ✓ Переход цитозоля в состояние геля происходит при образовании из нитей F-актина упорядоченной структуры (актиновая решётка). Такая структура формируется при перекрестном соединении нитей актина с участием актинсвязывающих белков и при низкой концентрации Ca^{2+} .
 - ✓ При увеличении в цитозоле содержания Ca^{2+} процесс формирования актиновой решётки подавляется, цитоплазма приобретает состояние золя.

Последствия изменения коллоидного состояния цитозоля в очаге воспаления: потенцирование миграции фагоцитов из сосудов в очаг воспаления и далее – к объекту фагоцитоза.

Медиаторы воспаления

Образование и реализация эффектов биологически активных веществ (БАВ) – одно из ключевых звеньев воспаления.

БАВ обеспечивают закономерный характер развития воспаления, формирование его общих и местных проявлений, а также исходы воспаления. Именно поэтому БАВ нередко именуют как «пусковые факторы», «организаторы», «внутренний двигатель», «мотор» воспалительной реакции, «медиаторы воспаления».

Медиаторы (посредники) воспаления – биологически активные вещества, образующиеся при воспалении, обеспечивающие закономерный характер его развития и исходов, формирование его местных и общих признаков.

Все медиаторы воспаления или их неактивные предшественники образуются в различных клетках организма. Их подразделяют на **клеточные** и **плазменные** (рис. 8).

Медиаторы воспаления обуславливают развитие и/или регуляцию:

- ❖ процессов альтерации (включая изменение обмена веществ, физико-химических параметров, структуры и функции),
- ❖ сосудистых реакций,
- ❖ экссудации жидкости,
- ❖ эмиграции клеток крови,
- ❖ фагоцитоза,
- ❖ пролиферации,
- ❖ репаративных процессов в очаге воспаления.



Рис. 8. Виды медиаторов воспаления

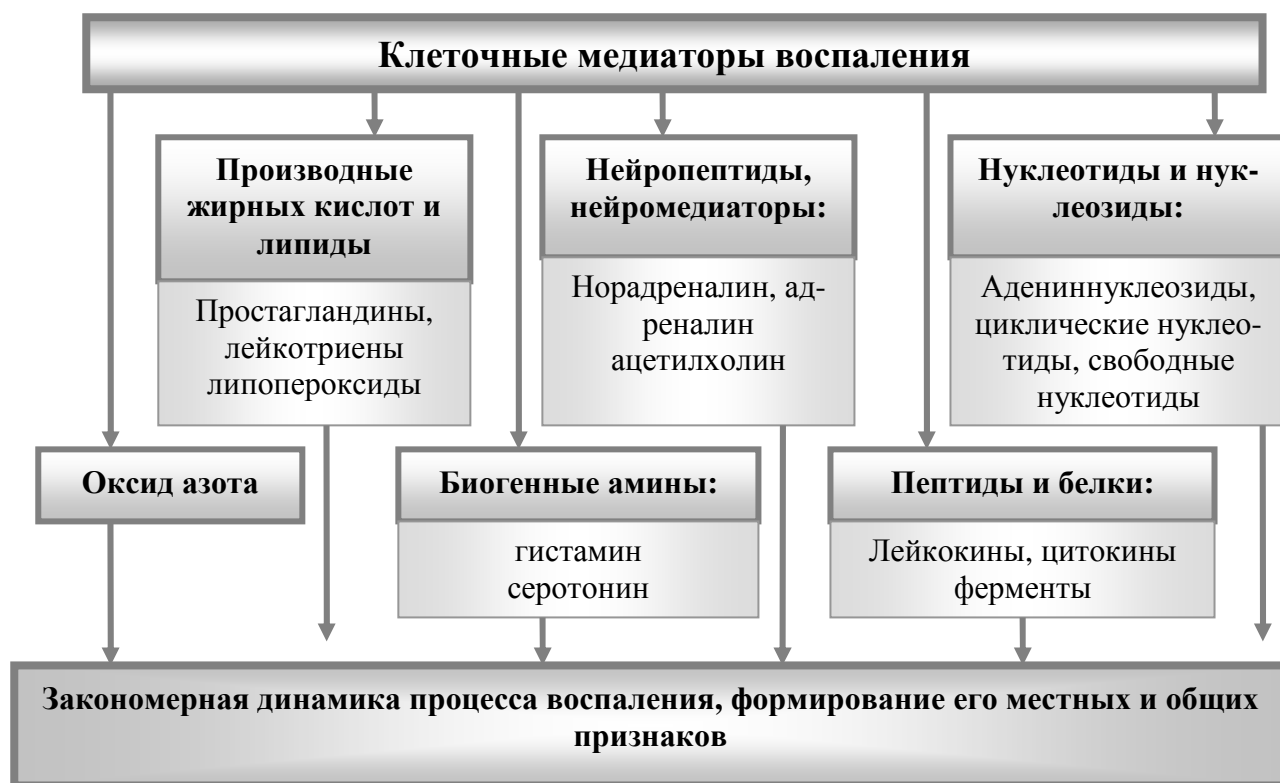


Рис. 8. Виды медиаторов воспаления (продолжение)

2. СОСУДИСТЫЕ РЕАКЦИИ, ИЗМЕНЕНИЕ КРОВО- И ЛИМФООБРАЩЕНИЯ

Компонент воспаления «сосудистые реакции и изменения крово- и лимфообращения» является результатом альтерации ткани.

Сосудистые реакции подразделяют на последовательно развивающиеся в данном участке воспаления стадии ишемии, венозной гиперемии, артериальной гиперемии и стаза (рис.9).

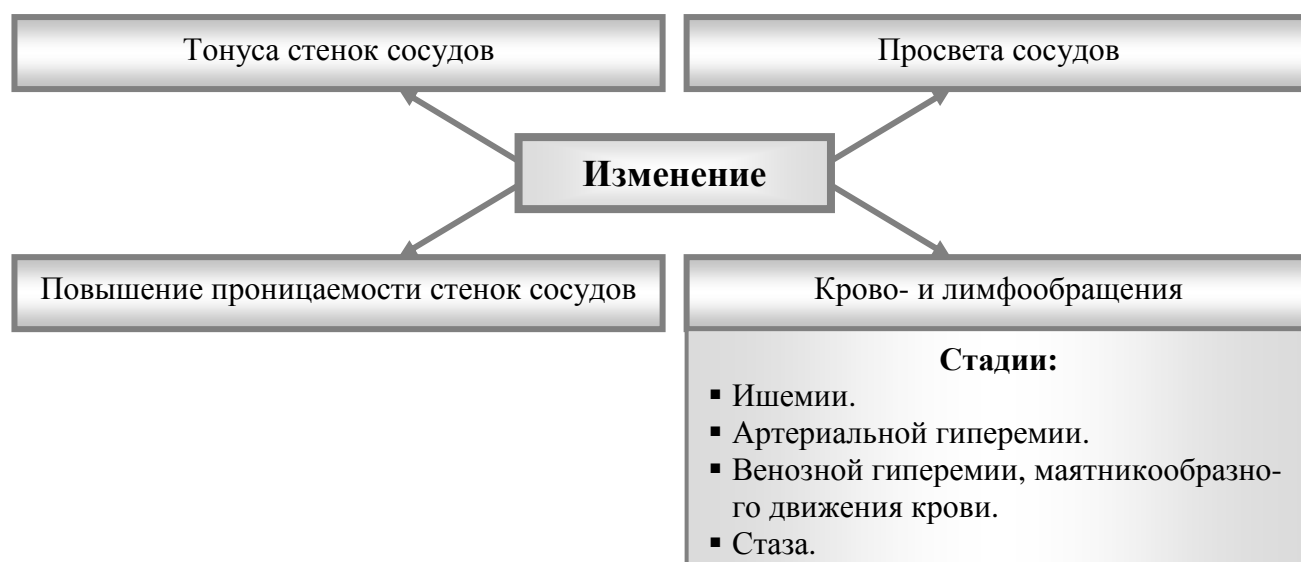


Рис. 9. Сосудистые реакции, изменение крово- и лимфообращения как компонент воспаления

Ишемия при воспалении. При воздействии на ткань флоготического агента, как правило, развивается кратковременное (на несколько секунд) повышение тонуса гладкомышечных клеток стенок артериол и прекапилляров, т.е. **локальная вазоконстрикция**. Эта первая стадия сосудистых реакций в виде местной вазоконстрикции приводит к нарушению кровотока – **ишемии**.

Артериальная гиперемия при воспалении. Вторая стадия сосудистых реакций в виде расширения просвета артериол и прекапилляров приводит к артериальной гиперемии – увеличению притока артериальной крови и кровенаполнения ткани.

Венозная гиперемия при воспалении. Параллельно с вышеуказанными изменениями, как правило, появляются **признаки венозной гиперемии** в виде увеличения просвета посткапилляров и венул и замедления в них тока крови.

Предстаз. Через некоторое время появляются периодические *маятникообразные движения крови* «вперёд <-> назад». Это является признаком перехода венозной гиперемии в **состояние, предшествующее стазу (предстаз)**. Причина маятникообразного движения крови: в очаге воспаления возникает механическое препятствие оттоку крови по посткапиллярам, венулам и венам. Препятствие создают возникающие при замедлении тока крови и гемоконцентрации агрегаты форменных элементов крови в просвете сосуда и пристеночные микротромбы. Таким образом, во время систолы кровь движется от артериол к венулам, а во время диастолы – от венул к артериолам.

Стаз при воспалении. Четвёртая стадия сосудистых реакций – **стаз** – характеризуется дискоординированным изменением тонуса стенок микрососудов и как следствие – прекращением тока крови и лимфы в очаге воспаления. Длительный стаз ведёт к развитию дистрофических изменений в ткани и гибели отдельных её участков.

3.ЭКССУДАЦИЯ ЖИДКОСТИ И ВЫХОД ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ В ТКАНЬ

Артериальная и венозная гиперемия, стаз и повышение проницаемости стенок микрососудов в очаге воспаления сопровождаются выходом плазмы, а также форменных элементов крови из микрососудов в ткань и/или полости тела с образованием **экссудата**. Схема формирования экссудата представлена на рис. 10.



Рис. 10. Формирование экссудата в очаге воспаления

Процесс экссудации начинается вскоре после действия повреждающего фактора на ткань и продолжается до начала репаративных реакций в очаге воспаления.

Экссудат – жидкость, выходящая из микрососудов, содержащая большое количество белка и форменные элементы крови, накапливающаяся в тканях и/или полостях тела при воспалении.

Причины экссудации

Основная причина экссудации – увеличение проницаемости стенок микрососудов вследствие множества процессов, повреждающих их стенку (представлены на рисунке 11).



Рис. 11. Причины повышения проницаемости стенок микрососудов при остром воспалении

Факторы потенциации экссудации

Существует группа факторов, потенцирующих образование экссудата:

- Увеличение перфузионного давления (усиливает фильтрацию жидкости через сосудистую стенку).
- Возрастание площади экссудации (в результате растяжения стенок микрососудов).
- Повышение проницаемости базальной мембраны сосудов (под влиянием медиаторов воспаления).
- Увеличение осмотического и онкотического давления в очаге воспаления.

Виды экссудата

В зависимости от наличия в экссудате клеток и их типа, а также от химического состава экссудата различают фибринозный, серозный, геморрагический, гнойный, гнилостный и смешанные виды экссудатов.

- ✓ **Фибринозный экссудат** содержит большое количество фибриногена и фибрина.
- ✓ **Серозный экссудат** состоит из полупрозрачной жидкости, богатой белком (до 2-3%), и многочисленных клеток, в том числе форменных элементов крови.
- ✓ **Геморрагический экссудат** содержит большое количество белка и эритроцитов, а также другие форменные элементы крови.
- ✓ **Гнойный экссудат** – мутная густая жидкость, содержащая до 6-8% белка и большое количество различных форм лейкоцитов, микроорганизмов, погибших клеток повреждённой ткани.
- ✓ **Гнилостный экссудат.** Любой вид экссудата может приобрести гнилостный (ихорозный) характер при внедрении в очаг воспаления гнилостной микрофлоры (анаэробы).
- ✓ **Смешанные формы экссудата** могут быть самыми разнообразными (например, серозно-фибринозный, гнойно-фибринозный, гнойно-геморрагический и др.).

Состав и диагностическое значение экссудата

При воспалении инфекционно-аллергической природы в экссудате обнаруживается большое количество лимфо- и моноцитов, а также высокий уровень глобулинов.

- ❖ При воспалении, вызванном паразитами, в экссудате доминируют эозинофилы и содержится много глобулинов.
- ❖ При остром воспалении, причиной которого являются микробы, в экссудате обнаруживается большое количество нейтрофилов и альбуминов.

Значение процесса экссудации в очаге воспаления (рис. 12).

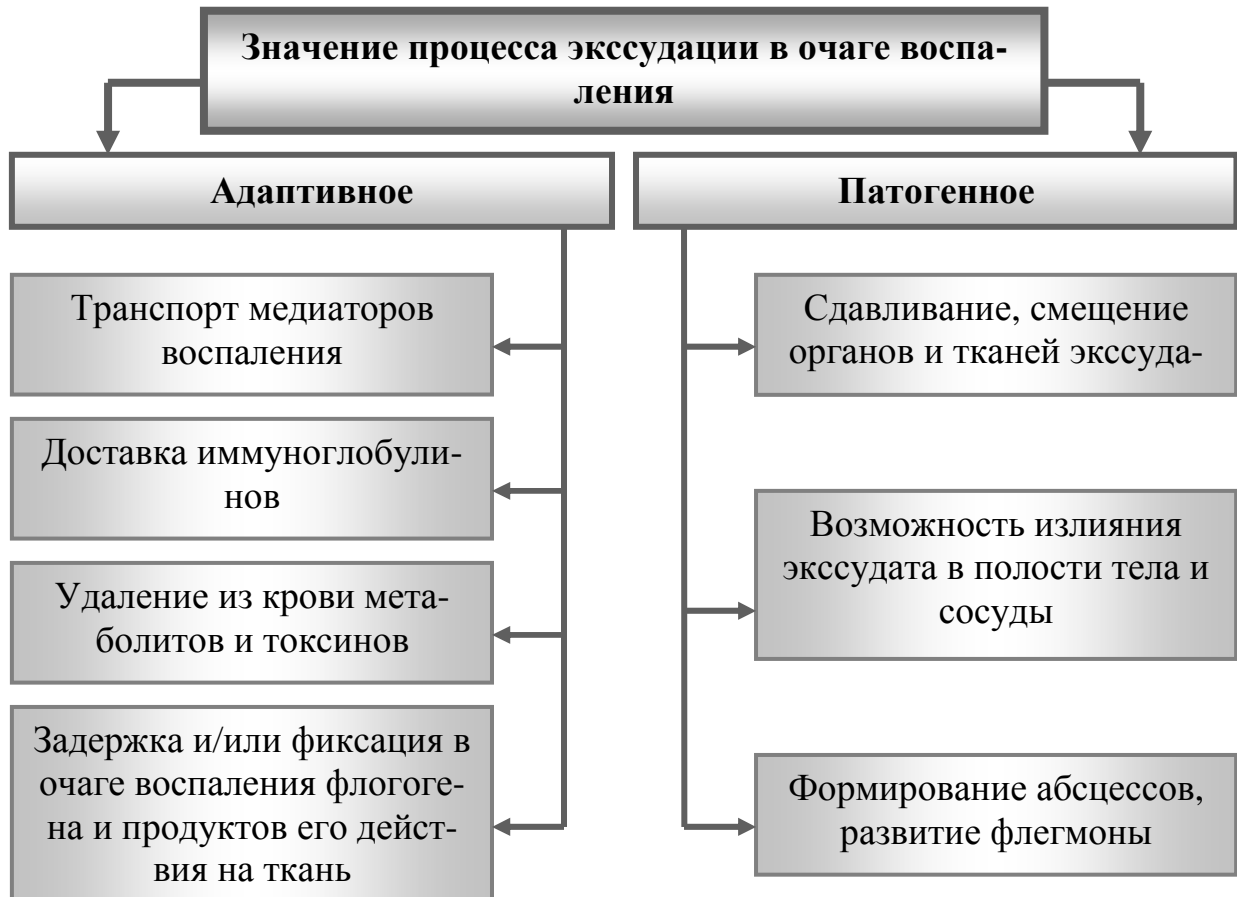


Рис. 12. Значение процесса экссудации в очаге воспаления

Эмиграция лейкоцитов

Спустя 1-2 часа после воздействия на ткань флогогенного фактора в очаге острого воспаления обнаруживается большое число вышедших (эмигрировавших) из просвета микрососудов нейтрофилов и других гранулоцитов, а позднее – через 15-20 часов и более – моноцитов, а затем и лимфоцитов.

Эмиграция лейкоцитов (лат. *emigratio* – *выселение, переселение*) – активный процесс их выхода из просвета микрососудов в межклеточное пространство. Осуществляется путем диапедеза главным образом через стенку венул.

Процесс эмиграции последовательно проходит стадии:

- краевого стояния лейкоцитов (маргинации) условно делят на четыре этапа (рис. 13),
- адгезии лейкоцитов к эндотелию и проникновения через сосудистую стенку,
- направленного движения лейкоцитов в очаге воспаления (в том числе хемотаксис). Ведущие факторы, определяющие хемо- и электротаксис лейкоцитов, представлены на рисунке 14.

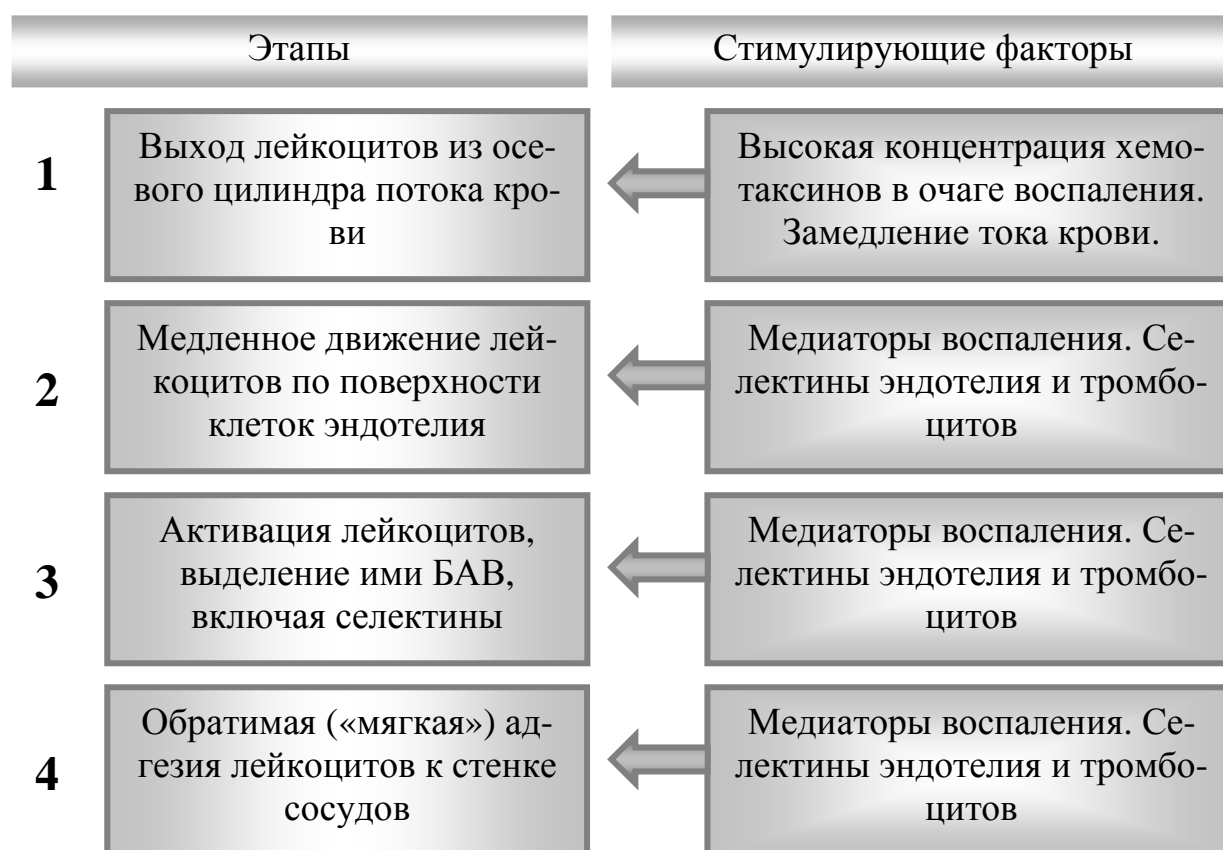


Рис. 13. Этапы стадии краевого стояния лейкоцитов и факторы, стимулирующие краевое стояние

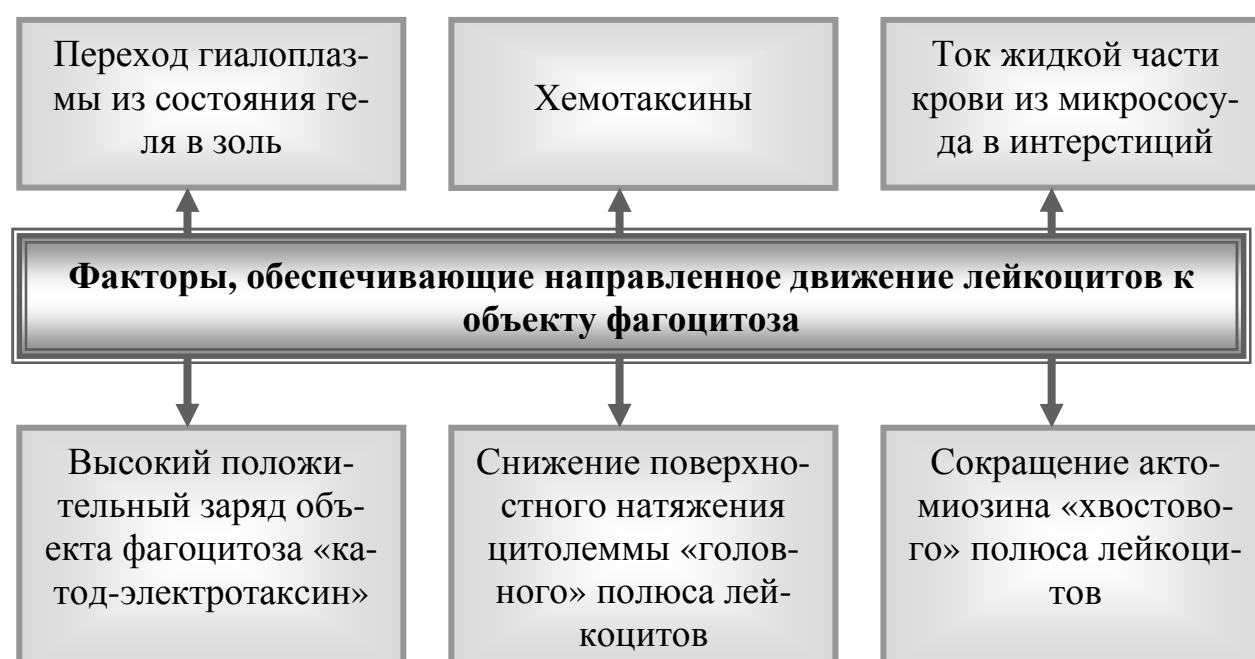


Рис. 14. Факторы, обеспечивающие направленное движение лейкоцитов к объекту фагоцитоза

Значение эмиграции лейкоцитов отражено на рисунке 15.



Рис. 15. Значение эмиграции лейкоцитов в очаг воспаления

4. Фагоцитоз

Фагоцитоз – обязательный и существенный компонент воспаления – сложная биологическая реакция, заключающаяся в эндоцитозе чужеродного агента. Согласно представлениям И.И. Мечникова (1982), ключевым звеном механизма воспаления является именно фагоцитоз – обнаружение, захват и уничтожение фагоцитами флогогенных агентов (микробов, других клеточных и неклеточных частиц).

Фагоцитоз – активный биологический процесс, заключающийся в поглощении чужеродного материала и его внутриклеточной деструкции специализированными клетками организма – **фагоцитами**. Фагоцитоз осуществляют специальные клетки – фагоциты (преимущественно макрофаги и нейтрофилы). В ходе фагоцитоза образуются большие эндоцитозные пузырьки – фагосомы. Фагосомы сливаются с лизосомами и формируют фаголизосомы. Фагоцитоз индуцируют сигналы, воздействующие на рецепторы в плазмолемме фагоцитов (например, антитела, опсонизирующие фагоцитируемую частицу).

Незавершённый фагоцитоз

Поглощённые фагоцитами бактерии обычно погибают и разрушаются, но некоторые микроорганизмы, снабжённые капсулами или плотными гидрофобными клеточными стенками, захваченные фагоцитом, могут быть устойчивы к действию лизосомальных ферментов или способны блокировать слияние фагосом и лизосом. В силу этого обстоятельства они на длительное время остаются в фагоцитах в жизнеспособном состоянии. Такая разновидность фагоцитоза получила название *незавершённого*.

Существует множество причин незавершённого фагоцитоза, основные из них представлены на рисунке 10.

Многие факультативные и облигатные внутриклеточные паразиты не только сохраняют жизнеспособность внутри клеток, но и способны размножаться.

Персистенция патогенов опосредуют три основных механизма.

1. **Блокада фагосома-лизосомального слияния.** Этот феномен обнаружен у вирусов (например, у вируса гриппа), бактерий (например, у микобактерий) и простейших (например, у токсоплазм).
2. **Резистентность к лизосомальным ферментам** (например, гонококки и стафилококки).

3. **Способность патогенных микроорганизмов быстро покидать фагосомы** после поглощения и длительно пребывать в цитоплазме (например, риккетсии).



Рис. 16. Основные причины незавершённого фагоцитоза

5. Пролиферация

Пролиферация (лат. *proliferatio* – размножение) – компонент воспалительного процесса и его *завершающая стадия*, характеризующаяся увеличением числа стромальных и, как правило, паренхиматозных клеток, а также образованием межклеточного вещества в очаге воспаления.

Процессы пролиферации направлены на *регенерацию альтерированных и/или замещение разрушенных* тканевых элементов. Существенное значение на этой стадии воспаления имеют различные БАВ, в особенности стимулирующие пролиферацию клеток (митогены). Пролиферативные процессы при остром воспалении начинаются вскоре после воздействия флогогенного фактора на ткань и более выражены по периферии зоны воспаления. Одним из условий оптимального течения пролиферации является затухание процессов альтерации и экссудации.

В пролиферации можно выделить несколько **стадий**: 1) размножение клеток, 2) их миграция, 3) активация, 4) усиленное образование ими межклеточного вещества и волокон.

Замещение **погибших и повреждённых** при воспалении тканевых элементов отмечается после деструкции и элиминации их (этот процесс получил название *раневого очищения*).

Исходы пролиферации

При *благоприятном* течении воспаления в очаге воспаления наблюдается **полная регенерация** ткани – восполнение её погибших и восстановление обратимо повреждённых структурных элементов.

При *значительном разрушении* участка ткани или органа на месте дефекта паренхиматозных клеток образуется вначале *грануляционная ткань*, а по мере её созревания – *рубец*, т.е. наблюдается **неполная регенерация**.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление классифицируется по характеру течения, преобладанию того или иного компонента воспаления по локализации, по типу тканевой реакции.

По характеру течения выделяют:

- Острое воспаление – длительность течения до 2 месяцев.
- Подострое, или затянувшееся острое воспаление – длительность течения до 6 месяцев.
- Хроническое воспаление – протекает годами.

По преобладанию того или иного компонента воспаления выделяют:

- Альтеративное воспаление.
- Экссудативное воспаление.
- Пролиферативное воспаление.

По локализации в органе выделяют:

- Паренхиматозное воспаление.
- Интерстициальное (межуточное) воспаление.
- Смешанное воспаление.

По типу тканевой реакции выделяют:

- Специфическое воспаление.
- Неспецифическое (банальное) воспаление.

Острое воспаление

Признаки острого воспаления подразделяют на **местные и общие (системные)**.

Местные признаки острого воспаления сформулированы ещё в античности. К ним отнесены **rubor, tumor, dolor, calor, functio laesa**.

Rubor

Причины покраснения (лат. «rubor»):

- ✓ артериальная гиперемия;
- ✓ увеличение числа, а также расширение артериол и прекапилляров;
- ✓ возрастание количества функционирующих капилляров;
- ✓ «артериализация» венозной крови, обусловленная повышением содержания HbO₂ в венозной крови.

Tumor

Причины припухлости (лат. «tumor»):

- ✓ увеличение кровенаполнения ткани в результате артериальной и венозной гиперемии;
- ✓ увеличение лимфообразования (в связи с артериальной гиперемией);
- ✓ развитие отёка ткани;
- ✓ пролиферация в очаге воспаления.

Dolor

Причины боли (лат. «dolor»):

- ✓ воздействие на рецепторы медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, кининов, некоторых простагландинов);
- ✓ высокая концентрация H⁺, метаболитов (лактата, пирувата и др.);
- ✓ деформация ткани при скоплении в ней воспалительного экссудата.

Calor

Причины повышения температуры (лат. «calor») в зоне воспаления:

- ✓ развитие артериальной гиперемии, сопровождающейся увеличением притока более тёплой крови;
- ✓ повышение интенсивности обмена веществ, что сочетается с увеличением высвобождения тепловой энергии;

Functio laesa

Причины нарушения функции (лат. «functio laesa») органа или ткани:

- ✓ повреждающее действие флогогенного фактора;
- ✓ развитие в ответ на повреждающее действие флогогенного фактора альтеративных процессов, сосудистых реакций и экссудации.

Системные признаки острого воспаления

Системные, общие изменения в организме представлены на рис. 17.

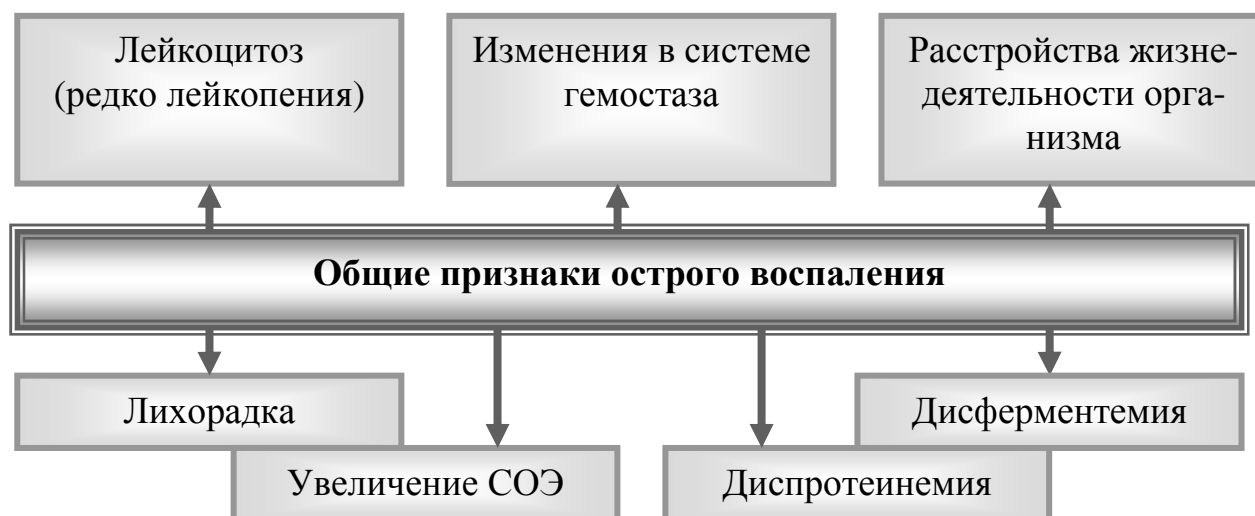


Рис. 17. Общие признаки острого воспаления

Лейкоцитоз – увеличение количества лейкоцитов в определённом объёме крови и, как правило, в организме в целом.

Причины лейкоцитоза:

- Действие флогогенного агента, особенно если он относится к микроорганизмам.
- Продукты, образующиеся и высвобождающиеся при повреждении собственных клеток активируют синтез непосредственных стимуляторов лейкопоэза – лейкопоэтинов и/или блокируют активность ингибиторов пролиферации лейкоцитов.

Лихорадка

Основная **причина лихорадки** – образование избытка ИЛ-1 и ИЛ-6, оказывающих, помимо прочего, также и пирогенное действие.

Умеренное повышение температуры тела: препятствует размножению многих микроорганизмов, снижает устойчивость их к ЛС, активирует иммунные реакции, стимулирует метаболизм, способствует повышению функции клеток ряда органов и тканей.

Диспротеинемия

Причины диспротеинемии:

- ✓ Увеличение в крови фракции глобулинов. Это связано с активацией гуморального звена иммунитета.
- ✓ При воспалении, сочетающемся с интоксикацией или расстройством функций сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и других систем, может нарушаться синтез альбуминов в печени с развитием дисбаланса альбуминов и глобулинов.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)

Причины ускорения СОЭ

- Диспротеинемия.
- Изменение физико-химических параметров крови (развитие ацидоза, гиперкалиемии, увеличение уровня проагрегантов).
- Активация процессов адгезии, агрегации и оседания эритроцитов.

Другие общие изменения в организме

При развитии воспаления наблюдаются и иные общие изменения в организме:

- отклонения содержания в биологических жидкостях активности ферментов;
- изменение содержания или активности компонентов свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической систем;
- аллергия организма.

Таким образом, воспаление, являясь **местным процессом**, отражает **общую, системную реакцию организма** на действие флогогенного агента и его последствий.

Хроническое воспаление

Хроническое воспаление может быть **первичным** и **вторичным**.

Если течение воспаления после острого периода приобретает *затяжной характер*, то оно обозначается как **«вторично-хроническое»**.

Если воспаление изначально имеет *персистирующее* (вялое и длительное) течение, его называют **«первично-хроническим»**.

Учитывая, что в очаге хронического воспаления находят большое количество мононуклеарных фагоцитов и лимфоцитов, хроническое воспаление (в том числе специфические его формы при ряде инфекционных болезней) обозначают как **мононуклеарно-инфильтративное**.

Причины хронического воспаления:

Причины хронического воспаления многообразны:

- Различные формы фагоцитарной недостаточности.
- Длительный стресс и другие состояния, сопровождающиеся повышенной концентрацией в крови катехоламинов и глюкокортикоидов. Указанные группы гормонов подавляют процессы пролиферации, созревание и активность фагоцитов, потенцируют их разрушение.
- Повторное повреждение ткани или органа (например, лёгких компонентами пыли), сопровождающееся образованием чужеродных Аг и развитием иммунопатологических реакций.
- Персистирующая инфекция и/или интоксикация (например, хроническая микробная и/или грибковая инфекция нередко сочетается с аллергическими реакциями).
- Патогенное действие факторов иммунной аутоагрессии.

Условия, способствующие хроническому течению воспаления

К условиям, способствующим хроническому, персистирующему течению воспаления, относят многочисленные патогенетические моменты:

- *Значительное накопление в очаге воспаления активированных макрофагов.* Это характерно для некоторых видов незавершённого фагоцитоза при поглощении фагоцитами возбудителей токсоплазмоза, проказы, бруцеллёза, туберкулёза или при захвате макрофагами органических и неорганических объектов, которые не подвергаются деструкции и экзоцитозу (частиц пыли, макромолекул декстрана и др.).
- *Длительная стимуляция* макрофагов различными цитокинами, иммунными комплексами, продуктами распада микробов или клеток организма.
- *Миграция в очаг воспаления* избыточного количества полиморфно-ядерных лейкоцитов. Они вызывают деструкцию матрикса соединительной ткани, секретируют большое количество БАВ, обуславливающих, в свою очередь, привлечение в зону повреждения мононуклеарных фагоцитов и их активацию.
- *Активация ангиогенеза* в очаге хронического воспаления. При этом могут образоваться (как при хоминге) венулы с высоким эндотелием. Плазмолемма этих эндотелиальных клеток содержит адресины, стимулирующие миграцию лимфоцитов и моноцитов в очаг хронического воспаления.
- Названные выше и другие факторы приводят к накоплению в очаге воспаления большого числа *активированных макрофагов*. Эти клетки, в свою очередь, обеспечивают потенцирование процессов развития хронического воспаления. К числу основных среди них относятся:

- ❖ повреждение ткани продуктами активированных макрофагов: гидролазами (протеазами, липазами и др.), избытком метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриенами, простагландинами, тромбоксаном A_2 и др.), активными формами кислорода, продуктами липопероксидации;
- ❖ образование фиброзной ткани, стимулируемое: тканевыми факторами роста, факторами ангиогенеза, стимуляторами фибриногенеза.

Проявления хронического воспаления

Для хронического воспаления характерен ряд признаков: гранулёмы, капсула, некроз, преобладание моноцитарного и лимфоцитарного инфильтрата.

- *Формирование гранулём* (например, при туберкулёзном, бруцеллёзном или сифилитическом воспалении).
- *Значительная инфильтрация очага* воспаления различными видами лейкоцитов, но преимущественно моноцитами и лимфоцитами.
- *Образование фиброзной капсулы* (например, при наличии в ткани инородного тела или отложении солей кальция).
- Часто развиваются *некрозы в центре очага* хронического воспаления.

Хроническое воспаление протекает в течение **многих лет** и даже **всей жизни пациента** (например, у больных проказой, туберкулёзом, токсоплазмозом, хроническими формами пневмонии, гломерулонефрита, гепатита, ревматоидного артрита и др.).

Виды воспаления в зависимости от преобладающего компонента воспаления

АЛЬТЕРАТИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ – это такой вид воспаления, при котором преобладает повреждение в виде дистрофии и некроза.

ЭКССУДАТИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ характеризуется преобладанием реакции сосудов микроциркуляторного русла с формированием экссудата, в то время как альтеративный и пролиферативный компоненты менее выражены.

В зависимости от **характера экссудата** выделяют следующие виды экссудативного воспаления:

Серозное воспаление

Серозное воспаление характеризуется образованием экссудата, содержащего 1,7-2,0 г/л белка и небольшое количество клеток. Течение серозного воспаления, как правило, острое. **Локализация.** Возникает чаще всего в серозных оболочках, слизистых, коже, реже во внутренних органах: в печени экссудат накапливается в перисинусоидальных пространствах, в миокарде – между мышечными волокнами, в почках – в просвете клубочковой капсулы, в строме.

Исход серозного воспаления обычно благоприятный. Даже значительное количество экссудата может рассасываться. Во внутренних органах в исходе серозного воспаления при хроническом его течении иногда развивается склероз.

Значение определяется степенью функциональных нарушений. В полости сердечной сорочки воспалительный выпот затрудняет работу сердца, в плевральной полости приводит к сдавливанию лёгкого.

Геморрагическое экссудативное воспаление

Геморрагическое воспаление характеризуется образованием экссудата, представленного преимущественно эритроцитами.

По течению – это острое воспаление.

Механизм его развития связан с резким повышением проницаемости микрососудов, выраженным эритродиapedезом и сниженным лейкодиapedезом в связи с отрицательным хемотаксисом в отношении нейтрофилов. Иногда содержание эритроцитов так велико, что экссудат напоминает кровоизлияние, например, при сибиреязвенном менингоэнцефалите – «красный чепец кардинала».

Причины: тяжелые инфекционные заболевания (грипп, чума, сибирская язва), иногда геморрагическое воспаление может присоединяться к другим видам воспаления, особенно на фоне авитаминоза С, и у лиц, страдающих патологией органов кроветворения.

Локализация. Геморрагическое воспаление встречается в коже, в слизистой верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, в легких, в лимфатических узлах.

Исход геморрагического воспаления зависит от вызвавшей его причины. При благоприятном исходе происходит полное рассасывание экссудата.

Значение. Геморрагическое воспаление – это очень тяжелое воспаление, которое нередко заканчивается летально.

Фибринозное экссудативное воспаление

Фибринозное воспаление характеризуется образованием экссудата, богатого фибриногеном, который в пораженной (некротизированной) ткани превращается в фибрин. Этому процессу способствует высвобождение в зоне некроза большого количества тромбопластина.

Течение фибринозного воспаления, как правило, острое. Иногда, например, при туберкулезе серозных оболочек, оно имеет хронический характер.

Причины. Фибринозное воспаление может вызываться возбудителями дифтерии и дизентерии, диплококками Френкеля, стрептококками и стафилококками, микобактерией туберкулеза, вирусами гриппа, эндотоксинами (при уремии), экзотоксинами (отравление сулемой).

Локализуется фибринозное воспаление на слизистых и серозных оболочках, в легких. На их поверхности появляется серовато-белесоватая плёнка («плёнчатое» воспаление). В зависимости от глубины некроза и вида эпителия слизистой оболочки плёнка может быть связана с подлежащими тканями либо *рыхло* и, поэтому, легко отделяться, либо *прочно* и, вследствие этого, отделяться с трудом. Различают два типа фибринозного воспаления: **крупозное и дифтеритическое**.

Крупозное воспаление (от шотл. *croup* – плёнка) возникает при неглубоком некрозе в слизистых оболочках верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, покрытых призматическим эпителием, где связь эпителия с подлежащей тканью рыхлая, поэтому образующиеся плёнки легко отделяются вместе с эпителием даже при глубоком пропитывании фибрином.

Макроскопически слизистая оболочка утолщена, набухшая, тусклая, как бы посыпана опилками, если плёнка отделяется, возникает поверхностный дефект. Серозная оболочка становится шероховатой, как бы покрыта волосатым покровом – нитями фибрина. При фибринозном перикардите в таких случаях говорят о «волосатом сердце». Помимо слизистых и серозных оболочек крупозное воспаление может возникать в лёгких (крупозная пневмония).



Рис. 18 Крупозная пневмония

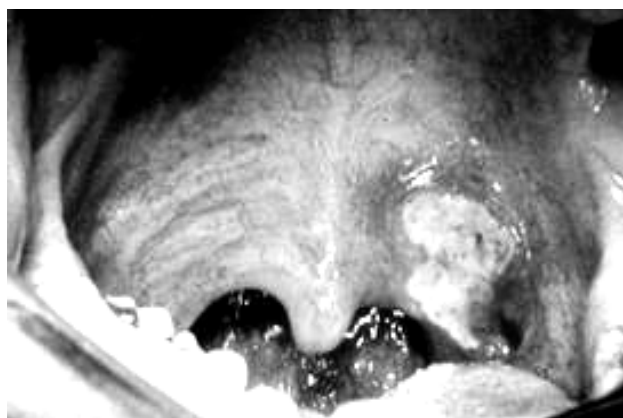


Рис. 15 Дифтерия зева

Дифтеритическое воспаление (от греч. *diphthera* – кожистая пленка) развивается при глубоком некрозе ткани и пропитывании некротических масс фибрином на слизистых оболочках, покрытых плоским эпителием (полость рта, зев, миндалины, надгортанник, пищевод, истинные голосовые связки, шейка матки). Фибринозная пленка плотно спаяна с подлежащей тканью,

при отторжении ее возникает глубокий дефект. Это объясняется тем, что клетки плоского эпителия тесно связаны между собой и с подлежащей тканью.

Исход фибринозного воспаления слизистых и серозных оболочек неодинаков. При крупном воспалении образовавшиеся дефекты поверхностные и возможна *полная регенерация эпителия*. При дифтеритическом воспалении образуются глубокие язвы, которые заживают путем *рубцевания*. В серозных оболочках массы фибрина подвергаются организации, что приводит к образованию *спаек* между висцеральным и париетальным листками плевры, брюшины, околосердечной сорочки (слипчивый перикардит, плеврит). В исходе фибринозного воспаления возможно *полное заращение серозной полости соединительной тканью* – её облитерация. Одновременно, в экссудат могут откладываться соли кальция, примером может служить «панцирное сердце».

Значение фибринозного воспаления очень велико, так как оно составляет морфологическую основу дифтерии, дизентерии, наблюдается при интоксикациях (уремии). При образовании пленок в гортани, трахее возникает *опасность асфиксии*; при отторжении пленок в кишечнике возможно *кровотечение из образующихся язв*. Слипчивый перикардит и плеврит сопровождаются развитием *легочно-сердечной недостаточности*.

Гнойное экссудативное воспаление

Гнойное воспаление характеризуется *преобладанием в экссудате нейтрофилов*, которые вместе с жидкой частью экссудата образуют *гной*. В состав гноя также входят лимфоциты, макрофаги, некротизированные клетки местной ткани.

Локализация. Гнойное воспаление встречается в любом органе, в любой ткани.

Виды гнойного воспаления в зависимости от распространенности и локализации:

- Фурункул – это острое гнойно-некротическое воспаление волосяного мешочка (фолликула) и связанной с ним сальной железы с окружающей ее клетчаткой.
- Карбункул – это острое гнойное воспаление нескольких рядом расположенных волосяных мешочков и сальных желёз с омертвением кожи и подкожной клетчатки пораженного участка.
- Флегмона – это диффузное гнойное воспаление клетчатки (подкожной, межмышечной, забрюшинной и т.п.) или стенки полого органа (желудка, червеобразного отростка, жёлчного пузыря, кишки).
- Абсцесс (гнойник) – очаговое гнойное воспаление с расплавлением ткани и образованием полости, заполненной гноем.
- Эмпиема – гнойное воспаление с накоплением гноя в закрытых или плохо дренируемых полостях.

Смешанное воспаление

В тех случаях, когда к одному виду экссудата присоединяется другой, наблюдается смешанное воспаление. Тогда говорят о *серозно-гнойном*, *серозно-фибринозном*, *гнойно-геморрагическом* или *фибринозно-геморрагическом* воспалении. Чаще всего смена вида экссудативного воспаления наблюдается при присоединении новой инфекции, изменении реактивности организма.

ПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Пролиферативное (продуктивное) воспаление характеризуется преобладанием пролиферации клеток. Альтеративные и экссудативные изменения отступают на второй план.

Течение пролиферативного воспаления может быть острым, но в большинстве случаев – хроническим.

Острое пролиферативное воспаление наблюдается при ряде инфекционных (брюшной и сыпной тифы, туляремия, бруцеллёз), инфекционно-аллергических заболеваний (острая ревматическая лихорадка, острый гломерулонефрит).

Хроническое течение характерно для большинства межучочных продуктивных процессов (пролиферативный миокардит, гепатит), большинства типов гранулематозного воспаления, продуктивного воспаления с образованием полипов и остроконечных кондилом).

Локализация. Пролиферативное воспаление встречается в любом органе, любой ткани.

РОЛЬ РЕАКТИВНОСТИ В ВОСПАЛЕНИИ

Возникновение, развитие, течение и исход воспаления зависят от реактивности организма, которая, в свою очередь, прежде всего, определяется функциональным состоянием высших регуляторных систем – нервной, эндокринной, иммунной.

Роль нервной системы. Участие НС в патогенезе воспаления стало очевидным благодаря исследованиям И.И. Мечникова по сравнительной патологии воспаления, показавшим, что чем сложнее организм, чем более дифференцирована его НС, тем ярче и полнее выражена воспалительная реакция. В дальнейшем была установлена существенная роль рефлекторных механизмов в возникновении и развитии воспаления. На значение высших отделов ЦНС указывают задержка развития и ослабление воспаления на фоне наркоза или в период зимней спячки. Известна возможность воспроизведения условнорефлекторного воспаления и лейкоцитоза, то есть на действие лишь условного раздражителя (почесывание или нагревание кожи живота) после выработки условного рефлекса с применением флогогена (внутрибрюшинное введение убитых стафилококков) как безусловного раздражителя. О роли нижележащих отделов ЦНС свидетельствуют данные о развитии обширных воспалительных процессов в коже и слизистых оболочках при хроническом повреждении таламической области. Считается, что это связано с нарушением нервной трофики тканей и, таким образом, уменьшением их устойчивости к вредным агентам. Значительное влияние на развитие воспаления оказывает ВНС. При десимпатизации одного уха кролика и вызывании воспаления обеих ушей путём погружения их в горячую воду воспаление более бурно протекает на десимпатизированном ухе, но и заканчивается быстрее.

Эндокринная система. По отношению к воспалению гормоны можно разделить на про- и противовоспалительные. К первым относятся соматотропин, минералокортикоиды, тиреоидные гормоны, инсулин, ко вторым – кортикотропин, глюкокортикоиды, половые гормоны.

Иммунная система. В иммунном организме в результате повышенной устойчивости организма к вредному агенту воспаление характеризуется уменьшенной интенсивностью и заканчивается быстрее. При сниженной иммунологической реактивности (иммунологическая недостаточность – наследственные и приобретенные иммунодефициты) наблюдается вялое затяжное, зачастую рецидивирующее и повторное воспаление. При повышенной иммунологической реактивности (аллергия) воспаление протекает более бурно, с преобладанием альтеративных явлений, вплоть до некроза. Эффекторы нервной, эндокринной и иммунной систем – нейромедиаторы, нейропептиды, гормоны и лимфокины – осуществляют как прямое регулирующее влияние на ткань, сосуды и кровь, гемо- и лимфопоз, так и опосредованное другими медиаторами воспаления, высвобождение которых они модулируют через специфические рецепторы клеточных мембран и изменения концентраций циклических нуклеотидов в клетках.

В зависимости от реактивности организма воспаление может быть нормергическим, гиперергическим и гипергическим.

Нормергическое воспаление – обычно протекающее воспаление, воспаление в нормальном организме.

Гиперергическое воспаление – бурно протекающее воспаление, воспаление в сенсibilизированном организме. Классическими примерами являются феномен Артюса, реакция Манту (Пирке) и др. Характеризуется преобладанием явлений альтерации.

Гипергическое воспаление – слабо выраженное или вяло текущее воспаление. Слабо выраженное воспаление наблюдается при повышенной устойчивости к раздражителю (например в иммунном организме) и характеризуется уменьшенной интенсивностью и более быстрым завершением (**положительная** гипергия). Вяло текущее воспаление наблюдается при пониженной общей и иммунологической реактивности (иммунодефициты, голодание, опухоли, сахарный диабет и др.) и отличается слабой динамикой, затяжным течением, задержкой элиминации флогогена и поврежденной им ткани, разрешения реакции (**отрицательная** гипергия).

Значение реактивности в патогенезе воспаления позволило рассматривать его как **общую** реакцию организма на местное повреждение.

ИСХОДЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Исход воспаления зависит от его вида и течения, локализации и распространенности. Возможны следующие исходы воспаления:

- ✓ Практически полное восстановление структуры и функции (возврат к нормальному состоянию – *restitutio ad integrum*). Наблюдается при незначительном повреждении, когда происходит восстановление специфических элементов ткани.
- ✓ Образование рубца (возврат к нормальному состоянию с неполным восстановлением). Наблюдается при значительном дефекте на месте воспаления и замещении его соединительной тканью. Рубец *может не отразиться* на функциях или же привести к *нарушениям функций* в результате: деформации органа или ткани (например, рубцовые изменения клапанов сердца) или смещения органов (например, легких в результате образования спаек в грудной полости в исходе плеврита).
- ✓ Гибель органа и всего организма – при некротическом воспалении.
- ✓ Гибель организма при определенной локализации воспаления – например, от удушья вследствие образования дифтеритических пленок на слизистой оболочке гортани. Угрожающей является локализация воспаления в жизненно важных органах.
- ✓ Развитие осложнений воспалительного процесса
- ✓ Переход острого воспаления в хроническое.

В клиническом исходе воспаления большое значение имеет основное заболевание, если возникновение очага (или очагов) воспаления связано с ним.

ЗНАЧЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление является важной **защитно-приспособительной реакцией**, сформировавшейся в процессе эволюции как способ сохранения целого организма ценой повреждения его части. Воспаление является **биологическим и механическим барьером**, при помощи которого обеспечиваются локализация и элиминация флорогена и (или) поврежденной им ткани и ее восстановление или же возмещение тканевого дефекта. Воспалительный очаг выполняет не только барьерную, но и **дренажную функцию**: с экссудатом из крови в очаг выходят продукты нарушенного обмена, токсины. Воспаление является одним из способов формирования **иммунитета**. Вместе с тем целесообразность воспаления как защитно-приспособительной реакции не всегда реализуется и может приобретать патологическое значение. Кроме того, в связи с измененной реактивностью на практике нередко встречаются необычные по течению формы и осложнения воспаления.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ВОСПАЛЕНИЯ

При разработке **схемы лечения воспаления** базируются на этиотропном, патогенетическом, саногенетическом и симптоматическом принципах.

Этиотропный принцип лечения подразумевает устранение, прекращение, уменьшение силы и/или длительности действия на ткани и органы *флоготропных факторов*.

Патогенетический принцип лечения имеет целью блокирование механизма развития воспаления. При этом воздействия направлены на *разрыв звеньев патогенеза воспаления*, лежащих в основе главным образом процессов альтерации и экссудации.

Саногенетический принцип терапии направлен на активацию общих и местных механизмов компенсации, регенерации, защиты, восстановления и устранения повреждений и изменений в тканях и клетках, вызванных флоготропным агентом, а также последствий его влияния (стимуляция иммунных и пролиферативных реакций, развитие артериальной гиперемии, фагоцитоза и др.

Воспаление характеризуется более или менее выраженными изменениями в различных тканях, органах и их физиологических системах. Оно, как правило, сопровождается неприятными и тягостными ощущениями, включая болевые, а также расстройствами жизнедеятельности организма в целом. В связи с этим проводится специальное лечение, направленное на предупреждение или устранение указанных симптомов (с этой целью применяют, например, болеутоляющие, ане-

стезирующие лекарственные средства, транквилизаторы, антистрессорные препараты, вещества, способствующие нормализации функций органов и физиологических систем) – симптоматический принцип лечения.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА САМОПОДГОТОВКИ

Тестовые задания

1. Какие физико-химические изменения наблюдаются в очаге острого асептического воспаления?

1. ацидоз
2. алкалоз
3. гиперосмия
4. гиперонкия
5. гипоонкия
6. гипоосмия
7. дизииония

Ответ _____

2. Факторами, способствующими развитию артериальной гиперемии в очаге воспаления являются:

1. коллагеназа
2. гистамин
3. норадреналин
4. брадикинин
5. понижение активности вазорецепторов
6. повышение активности гиалуронидазы

Ответ _____

3. Укажите факторы, обуславливающие боль при воспалении:

1. простагландины группы E
2. гистамин
3. H^+ -гипериония
4. K^+ -гипериония
5. кинины
6. повышение температуры ткани
7. механическое раздражение нервных окончаний

Ответ _____

4. К факторам, способствующим адгезии (прилипанию) нейтрофилов к эндотелию микроциркуляторных сосудов при воспалении относятся:

1. фактор некроза опухолей (ФНО)
2. ИЛ 1
3. C5a фрагмент системы комплемента
4. липополисахариды бактерий
5. фактор активации тромбоцитов
6. лейкотриены

Ответ _____

5. Основные различия транссудата и гнойного экссудата при воспалении заключаются в том, что последний содержит:

1. большое количество клеток крови (лейкоцитов и др.)
2. большое количество разрушенных и повреждённых тканевых элементов
3. небольшое количество белка (<3-5%)
4. большое количество белка (>3-5%)

Ответ _____

6. Какие факторы способствуют развитию отека в очаге воспаления?

1. повышение онкотического давления крови
2. повышение онкотического давления тканевой жидкости
3. снижение онкотического давления тканевой жидкости
4. повышение проницаемости сосудистой стенки
5. снижение осмотического давления тканевой жидкости
6. повышение давления в венозном отделе капилляров
7. повышение осмотического давления тканевой жидкости

Ответ _____

7. Назовите причины выхода жидкости из кровеносных сосудов в воспаленную ткань (экссудации):

1. понижение гидростатического давления крови в капиллярах
2. повышение онкотического давления в тканях
3. понижение осмотического давления в тканях
4. повышение проницаемости сосудистой стенки
5. повышение гидростатического давления крови

Ответ _____

8. Укажите клетки, обеспечивающие устранение дефекта ткани в очаге воспаления:

1. Т-лимфоциты
2. В-лимфоциты
3. фибробласты
4. моноциты
5. гистиоциты
6. паренхиматозные клетки

Ответ _____

9. Какие признаки могут свидетельствовать о наличии острого воспалительного процесса в организме?

1. лейкоцитоз
2. тромбоз
3. эритроцитоз
4. лихорадка
5. увеличение СОЭ

6. гипопроотеинемия
7. увеличение содержания γ -глобулинов в сыворотке крови
8. накопление в крови С-РБ

Ответ _____

10. Какие из указанных клеток относятся к “клеткам хронического воспаления”?

1. макрофаги
2. лимфоциты
3. эпителиоидные клетки
4. тучные клетки
5. нейтрофилы
6. эозинофилы

Ответ _____

Тестовые задания Крок-1

1. После отрыва мениска у спортсмена развилось воспаление коленного сустава. Какой из патогенетических факторов является главным звеном патогенеза воспаления?

- A. Артериальная гиперемия
- B. Боль
- C. Повреждение
- D. Отек.
- E. Венозная гиперемия

2. При микроскопии препарата брыжейки лягушки обнаружено, что в некоторых капиллярах отмечается маятникообразное движение крови, форменные элементы при этом (в частности, лейкоциты) из осевого слоя выходят в пристеночный, а некоторые даже выпускают псевдоподии в стенку капилляра. Какой стадии сосудистой реакции при воспалении соответствует описанное явление?

- A. Стаза
- B. Кратковременному спазму сосудов
- C. Престаза
- D. Артериальной гиперемии
- E. Венозной гиперемии

3. При моделировании воспаления нижней конечности у животных повысилась температура тела, увеличилось содержание антигенов и лейкоцитов в крови. Какие вещества обусловили развитие этих общих реакций организма при воспалении?

- A. Интерлейкины
- B. Глюкокортикоиды
- C. Минералокортикоиды
- D. Лейкотриены
- E. Соматомедины

4. Больной с острым воспалительным процессом жалуется на головную боль, боль в мышцах и суставах, сонливость, лихорадка. В крови установлен лейкоцитоз, увеличение содержания белков, в том числе иммуноглобулинов. Какой из медиаторов воспаления в наибольшей степени вызывает эти изменения?

- A. Интерлейкин 1
- B. Гистамин
- C. Брадикинин
- D. Комплемент
- E. Тромбоксан A_2

5. Во время осмотра кожи врач обнаружил у больного нагноительный процесс в виде округлых возвышений красноватого цвета, окружённых зоной гиперемии. Какие медиаторы воспаления обусловили явления сосудистой гиперемии?

- A. Интерлейкин 1
- B. Гистамин
- C. Фактор активации тромбоцитов
- D. Тромбоксан
- E. Лизосомальные ферменты

6. Женщину укусила собака в области правой икроножной мышцы. При осмотре: в зоне укуса наблюдается отечность, припухлость тканей, гиперемия кожных покровов. Какой из перечисленных механизмов принимает участие в развитии артериальной гиперемии при воспалении?

- A. Сдавление венул отечной тканью
- B. Выброс гистамина
- C. Снижение эластичности сосудистой стен-

ки

- D. Набухание эндотелия
- E. Повышение вязкости крови

7. Согласно физико-химической теории

Шаде в зоне воспаления имеет место: гиперосмия, гиперонкия, ацидоз. Развитие гиперосмии, в определённой мере, связано с увеличением концентрации K^+ в зоне воспаления. Укажите причины гиперкалиемии в воспалительном экссудате.

- A. Интенсивная деструкция повреждённых клеток
- B. Увеличение проницаемости сосудистой стенки
- C. Активация пролиферативных процессов
- D. Угнетение гликолиза в зоне воспаления
- E. Избыток ионов Ca^{++}

8. Мужчина 60 лет вследствие длительного пребывания в мокрой одежде при низкой температуре окружающей среды заболел крупозной пневмонией. Какова причина возникновения такой формы воспаления лёгких?

- A. Возраст
- B. Снижение реактивности организма
- C. Воздействие на организм низкой температуры
- D. Пневмококк
- E. Воздействие на организм высокой влажности

9. У больного кариес осложнился пульпитом, сопровождавшийся невыносимой болью. Какое явление при воспалении пульпы является основной причиной возникновения этой боли?

- A. Первичная альтерация
- B. Ишемия
- C. Экссудация
- D. Эмиграция лейкоцитов
- E. Пролиферация

10. Мужчина 30 лет жалуется на удушье, тяжесть в правой половине грудной клетки, общую слабость. Температура тела $38,9^{\circ}C$. Объективно: правая половина грудной клетки отстаёт от левой. Плевральная пункция дала экссудат. Что является ведущим фактором экссудации у больного?

- A. Повышение проницаемости стенки сосудов
- B. Повышение кровяного давления

C. Гипопротеинемия

D. Агрегация эритроцитов

E. Уменьшение резорбции плевральной жидкости

11. При моделировании воспаления на брыжейке лягушки наблюдается краевое стояние лейкоцитов и их эмиграция через сосудистую стенку. Какой из перечисленных факторов обуславливает этот процесс?

- A. Влияние хемотаксических веществ
- B. Увеличение онкотического давления в очаге воспаления
- C. Снижение онкотического давления в сосудах
- D. Увеличение гидростатического давления в сосудах
- E. Снижение гидростатического давления в сосудах

12. При микроскопическом исследовании пунктата из очага воспаления у больного с абсцессом кожи обнаружено большое количество различных клеток крови. Какие из нижеперечисленных клеток первыми поступают из сосудов в ткани при воспалении?

- A. Моноциты
- B. Базофилы
- C. Нейтрофилы
- D. Эозинофилы
- E. Лимфоциты

13. У женщины возрастом 34 года после неосторожного обращения с утюгом на правом указательном пальце появилась резкая боль, покраснение, припухлость. Через несколько минут появился пузырь, заполненный прозрачной жидкостью соломенно-жёлтого цвета. Проявлением какого патологического процесса будут описанные изменения?

- A. Травматического отека
- B. Экссудативного воспаления
- C. Альтеративного воспаления
- D. Пролиферативного воспаления
- E. Вакуольной дистрофии

14. Мужчина 38 лет поступил в терапевтическое отделение с диагнозом «правосторонний экссудативный плеврит». Полученная из плевральной полости грудной клетки жидкость прозрачная, имеет относительную плотность 1,020, содержит 55 г/л белка, альбумин-глобулиновый коэффициент 1,6, общее количество клеток 2,8 в 1 мкл, pH – 6,5. Ка-

кой тип экссудата имеет место у больного?

- A. Фибринозный
- B. Серозный
- C. Гнойный
- D. Гнилостный
- E. Геморрагический

15. Юноша 17 лет заболел остро, температура тела повысилась до 38,5°C, появился кашель, насморк, слезотечение, выделения из носа. Какое воспаление развилось у юноши?

- A. Катаральное
- B. Серозное
- C. Фибринозное
- D. Гнойное
- E. Геморрагическое

16. У ребёнка 5-ти лет развилось острое респираторное заболевание, которое сопровождалось кашлем, выделением значительного количества слизи из носа. Какой тип воспаления у больного ребёнка?

- A. Катаральное
- B. Фибриноидное
- C. Геморрагическое
- D. Гнойное
- E. Гнилостное

17. У больного через сутки после травмы распух коленный сустав. При его пункции получено 30 мл жидкости розового цвета с удельной плотностью 1.020. Общее содержание белка в ней – 3%, альбуминов – 0,3%, глобулинов – 2%, фибриногена – 0,7%. Лейкоцитов – 1-3, эритроц. – 15-20, местами до 50 в поле зрения. Какого характера экссудат получен при пункции коленного сустава у больного?

- A. Серозный
- B. Гнойный
- C. Гнилостный
- D. Геморрагический
- E. Фибринозный

18. У больного плевритом в плевральной полости выявлена зловонная жидкость, содержащая биогенные амины, газы. Какой вид воспаления в данном случае?

- A. Альтеративное
- B. Катаральное

- C. Гнойное
- D. Фибринозное
- E. Гнилостное

19. При подагре у больного часто наблюдается увеличение и деформация суставов вследствие развития воспалительного процесса. Какой вид воспаления лежит в основе этих изменений?

- A. Альтеративное
- B. Экссудативное
- C. Фибринозное
- D. Смешанное
- E. Пролиферативное

20. У больного гнойная рана челюстно-лицевой области. Какие из перечисленных клеток играют главную роль в фазе регенерации раневого процесса?

- A. Нейтрофилы
- B. Моноциты
- C. Эозинофилы
- D. Фибробласты
- E. Лимфоциты

21. При исследовании воспаления животному ввели смертельную дозу столбнячного токсина в полость абсцесса, индуцированного скипидаром. Но животное не погибло. Укажите наиболее вероятную причину такого результата исследования.

- A. Формирование барьера вокруг воспаления
- B. Активация синтеза антител при воспалении
- C. Стимуляция лейкопоэза при воспалении
- D. Усиление васкуляризации места воспаления
- E. Активация дезинтоксикационной функции фагоцитов

22. При различных воспалительных процессах у человека в крови увеличивается количество лейкоцитов. Эта закономерность является проявлением:

- A. Адаптации
- B. Регенерации
- C. Репарации
- D. Трансплантации
- E. Дегенерации

Ф.И.О. студента	Дата	Балл	Подпись преподавателя

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ №3

Тема: ЛИХОРАДКА

Актуальность темы. Как типовой патологический процесс, лихорадка сопровождает много заболеваний. Она имеет сходные черты и единый механизм развития при разных инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Знание причин, механизмов развития, клинических проявлений и биологической значимости лихорадочной реакции необходимо врачу для правильного проведения симптоматического и патогенетического лечения заболеваний, которые сопровождаются лихорадкой. Наряду с развитием собственно патологических явлений, в организме при лихорадке происходит активация ряда защитно-приспособительных реакций, что позволяет использовать ее в практической медицине в комплексе лечебных мероприятий. Изучение лихорадки в эксперименте позволяет наглядно проследить проявления лихорадочной реакции, закономерности ее развития и течения.

Общая цель – уметь охарактеризовать лихорадку как типовой патологический процесс, изучить функциональные изменения в организме, основные механизмы их развития и принципы терапии при лихорадке.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Интерпретировать понятия “лихорадка”, “гипертермия”, “пирогенные вещества”.
2. Классифицировать лихорадку, пирогенные вещества.
3. Выявить основные проявления лихорадочной реакции, объяснить механизм их возникновения в динамике развития процесса.
4. Пояснить разницу в патогенезе лихорадки и гипертермии.
5. Определять, какие явления в организме при лихорадке носят собственно патологический, а какие – защитно-приспособительный характер, с целью обоснования симптоматической и патогенетической терапии лихорадки.

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

Уметь:

1. Определить отличия пойкило- и гомойотермных животных (каф. нормальной физиологии).
2. Объяснить, как происходит продукция тепла (каф. нормальной физиологии).
3. Охарактеризовать пути теплоотдачи (каф. нормальной физиологии).
4. Охарактеризовать терморегуляцию, объяснить ее виды и механизмы (каф. нормальной физиологии).
5. Интерпретировать изменения температурного гомеостаза в норме (каф. нормальной физиологии).

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Определение понятия лихорадки.
2. Этиология лихорадки. Экзогенные и эндогенные пирогены.
3. Механизмы нарушения терморегуляции и повышения температуры тела при лихорадке.
4. Стадии лихорадки. Взаимоотношения между теплоотдачей и теплопродукцией в различные стадии лихорадки.
5. Типы температурных кривых.
6. Изменения обмена веществ и функций организма при лихорадке.
7. Повреждающее и защитно-приспособительное значение лихорадки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ ЗАНЯТИЯ

Название опыта вызывание лихорадки у животного введением пирогенного вещества – пирогенала. (Пирогенал – высокомолекулярный липополисахарид, полученный из культуры грамотрицательных микроорганизмов)

Объект опыта: кролик.

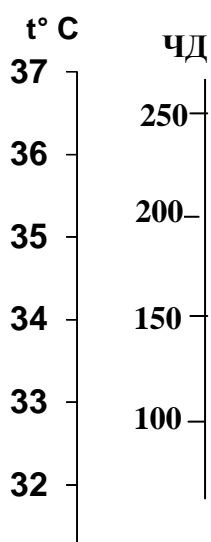
Оборудование и реактивы: электротермометры или медицинские термометры, шприцы, раствор пирогенала, содержащий 2 ед. в 1 мл (1 ед. – минимальная пирогенная доза), вазелин.

Постановка опыта. Измерить температуру тела, определить частоту дыхания и сердечных сокращений у кролика. Температуру тела измерять в прямой кишке (при наличии электротермометра – на кожных покровах). Кончик термометра предварительно смазать вазелином. После измерения исходных показателей ввести кролику подкожно в заднюю треть бедра 1 мл раствора пирогенала. Измерять температуру тела, определять частоту дыхания и сердечных сокращений через каждые 20 мин.

Результаты занести в таблицу.

Построить график изменения температуры тела животного, частоты дыхания и сердечных сокращений.

Время наблюдения	Температура тела	Частота дыхания
	Животному введен пирогенал	



ВЫВОДЫ:

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

Любое повреждение, независимо от его природы, вызывает комплекс защитно-приспособительных реакций, в состав которых входит лихорадка.

Лихорадка (Febris) – типический патологический процесс, являющийся общей реакцией теплокровных животных и человека на воздействие вредного, чаще инфекционного, агента, реакцией, развившейся в процессе эволюции и представляющей собой расстройство тепловой регуляции с повышением температуры тела независимо от колебаний температуры внешней среды.

Отличие перегревания от лихорадки смотри в таблице.

Отличие лихорадки от перегревания.

Критерий	Лихорадка	Гипертермия
Этиология	Пирогенные вещества	Высокая температура окружающей среды; факторы, препятствующие реализации механизмов теплоотдачи, разобщители окислительного фосфорилирования в митохондриях.
Основное звено патогенеза	Сохранение механизмов терморегуляции организма.	Срыв механизмов терморегуляции организма.
Изменение терморегуляции	Регулируемый переход системы терморегуляции на новый более высокий функциональный уровень.	Нерегулируемый подъём температуры тела.
Биохимические процессы	Активируются процессы окислительного фосфорилирования, растёт синтез АТФ, мобилизуются защитные реакции организма.	Происходит блокада синтеза АТФ, распад. Продукция избыточного количества тепла
Проявления на стадии подъёма температуры	Озноб и умеренная стимуляция функций (при повышении температуры тела на 1°C – увеличение пульса на 8-10 ударов в минуту и на 2-3 дыхательных движения)	Резкое потоотделение, чувство жара, резкое увеличение пульса и дыхания (на 10-15 дыхательных движений) при повышении температуры тела на 1° С.
Зависимость от температуры окружающей среды	Уровень температуры тела не зависит от температуры окружающей среды	Имеется прямая зависимость между температурой тела и температурой окружающей среды.
Влияние согревания	Температура тела не изменяется	Температура тела возрастает
Влияние охлаждения	Температура тела не изменяется	Температура тела снижается
Применение антипиретиков	Снижают температуру тела	Не влияют на температуру тела

Этиология лихорадки

Различают лихорадки *инфекционные* и *неинфекционные*.

1) **Инфекционные лихорадки** встречаются наиболее часто. Они возникают в результате действия бактерий, вирусов, простейших, их токсинов и продуктов жизнедеятельности, а также особых пирогенных веществ, полученных из микробных тел или содержащихся в продуктах бактериального происхождения и тканевого распада, например в гною, экстрактах из очага воспаления, гниющих тканях (липополисахариды, нуклеопротеиды).

2) **Неинфекционные лихорадки:** белковая, солевая, от действия фармакологических веществ и нейрогенная.

а) *белковая лихорадка* вызывается парентеральным введением чужеродного белка или различных высоко-молекулярных эндогенных продуктов белкового распада, образующихся при кровоизлияниях, некрозе тканей, костных переломах, гемолизе эритроцитов, злокачественных опухолях, ожогах).

б) *солевая лихорадка* вызывается введением гипертонических растворов хлорида натрия. По-видимому, она возникает в результате производимых солями осмотических нарушений, деструктивных изменений и последующего раздражения ЦНС, вследствие поступления в кровь пирогенных веществ.

в) *лихорадка от действия фармакологических веществ* возникает после инъекций адреналина, тироксина, кокаина, кофеина, никотина, α -динитрофенола и др. Механизм действия этих веществ различный. Одни из них являются симпатикотропными и возбуждают центр терморегуляции, другие, например α -динитрофенол и тироксин действуют непосредственно на тканевой обмен, вызывая повышение окислительных процессов и чрезмерное образование тепла.

г) *нейрогенные лихорадки* возникают от повреждений и ушибов головного мозга, при тепловом уколе, опухолях промежуточного мозга, эпилепсии, психических травмах, кровоизлияниях в III желудочек и рефлекторных раздражениях центра терморегуляции (печёночная или почечная колика).

ПИРОГЕНЫ

Непосредственной причиной развития лихорадки являются **пирогенные вещества** (греч. *pyros* – огонь, *pyretos* – жар), которые подразделяются на *экзогенные* и *эндогенные*.

Экзогенные (первичные) пирогены – выделены из микроорганизмов, они являются составной частью эндотоксинов. По химическому составу представляют собой липополисахариды, содержащие липоид А, или свободные от белка полисахариды. Пирогенными свойствами обладают и некоторые микробные экзотоксины (дифтерийный токсин, токсин гемолитического стрептококка). Белковые вещества ряда возбудителей инфекций (дизентерия, паратиф, туберкулез) также обладают пирогенным действием. В вирусах, риккетсиях, спирохетах наличия пирогенов не установлено, хотя они и способны вызывать лихорадку. Экзогенные пирогены вызывают лихорадку опосредованно через образование эндогенных пирогенов.

Эндогенные (вторичные, лейкоцитарные) пирогены представляют собой термолабильные, не обладающие видовой специфичностью полипептиды или белки с м.м. от 1,5 до 40 кД. Свойствами эндогенного пирогена наделен и интерлейкин-1. Местом образования эндогенных пирогенов являются все фагоцитирующие клетки, но главными их продуцентами – нейтрофилы, моноциты, подвижные и фиксированные макрофаги. Пусковым звеном для синтеза и выделения этих пирогенов является фагоцитоз микроорганизмов, погибших или поврежденных клеток, клеточных фрагментов, иммунных комплексов, инородных частиц. В лимфоцитах пирогенные вещества не образуются.

Таким образом, образование эндогенных пирогенов является основным патогенетическим фактором в развитии лихорадки, независимо от вызывающей её причины.

Патогенез лихорадки

Механизм изменения теплорегуляции при лихорадке

Изменение теплообмена при лихорадке заключается в том, что теплорегуляция «переключается» на новый, более высокий температурный уровень, выше 37°C , т.е. выше нормального.

Сущность нейрогенного механизма развития лихорадки заключается в том, что под действием эндогенного пирогена «установочная точка» в преоптической области гипоталамуса настраивается на более высокий температурный уровень, чем в норме, и воспринимает нормальную T° тела как очень низкую. В результате такого изменения в восприятии «установочная точка» направляет импульсы в центры ВНС, регулирующие процессы теплообразования и теплоотдачи. Под действием этих импульсов теплообразование усиливается, а теплоотдача снижается. В дальнейшем достигается новое равновесие между теплопродукцией и теплоотдачей на более высоком уровне.

Повышение T° тела тесным образом связано с возбуждением центров симпатической НС, расположенных в заднем отделе гипоталамуса, при участии которых происходят увеличение теплопродукции, спазм сосудов кожи и слизистых, способствующий снижению теплоотдачи. На фоне блокады центральных α -адренорецепторов эндогенный пироген лихорадку не вызывает. Вместе с тем при развитии лихорадки происходит торможение центров парасимпатической НС, стимулирующих процессы теплоотдачи.

Действие эндогенных пирогенов в нейронах «установочной точки» осуществляется через простагландины E_1 и E_2 . Об этом свидетельствует ряд наблюдений. Так, при инъекции простагландинов в очень малой дозе в боковые желудочки мозга у животных быстро развивается лихорадка. Подавление активности фермента простагландинсинтетазы аспирином или парацетамолом снижает T° тела при лихорадке, но не изменяет нормальную T° тела. Переход теплорегуляции на новый режим при развитии лихорадки сопровождается нарушением функции кальциевого насоса. Исследованиями на экспериментальных животных установлено, что при охлаждении преоптической области гипоталамуса увеличивается выход Ca^{2+} из нейронов этой зоны, а при нагревании задерживается выход его из нервных клеток. Все агенты, вызывающие лихорадку при введении их в преоптическую область гипоталамуса, обуславливают выход Ca^{2+} из расположенных здесь нейронов. Подобные изменения в нейронах «установочной точки» могут вызвать облучение ЦНС, яд скорпиона и ДДТ, которые увеличивают T° «установочной точки» прямым путём.

От собственно лихорадки, развивающейся у людей и животных в связи с образованием эндогенного пирогена под действием инфекционных агентов, комплексов Аг-Ат, ряда других этиологических факторов, следует отличать повышение T° тела при эмоциональных переживаниях, при действии некоторых гормонов, различных лекарственных препаратов, разобщающих факторов, введении в кровь гипертонических растворов NaCl, механической травме мозга («тепловой удар»). В большинстве случаев перечисленные факторы вызывают лишь кратковременное повышение T° тела. В механизме его развития могут играть роль непосредственная стимуляция симпатической НС или прямое воздействие на клетки периферических тканей, сопровождающиеся разобщением тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования.

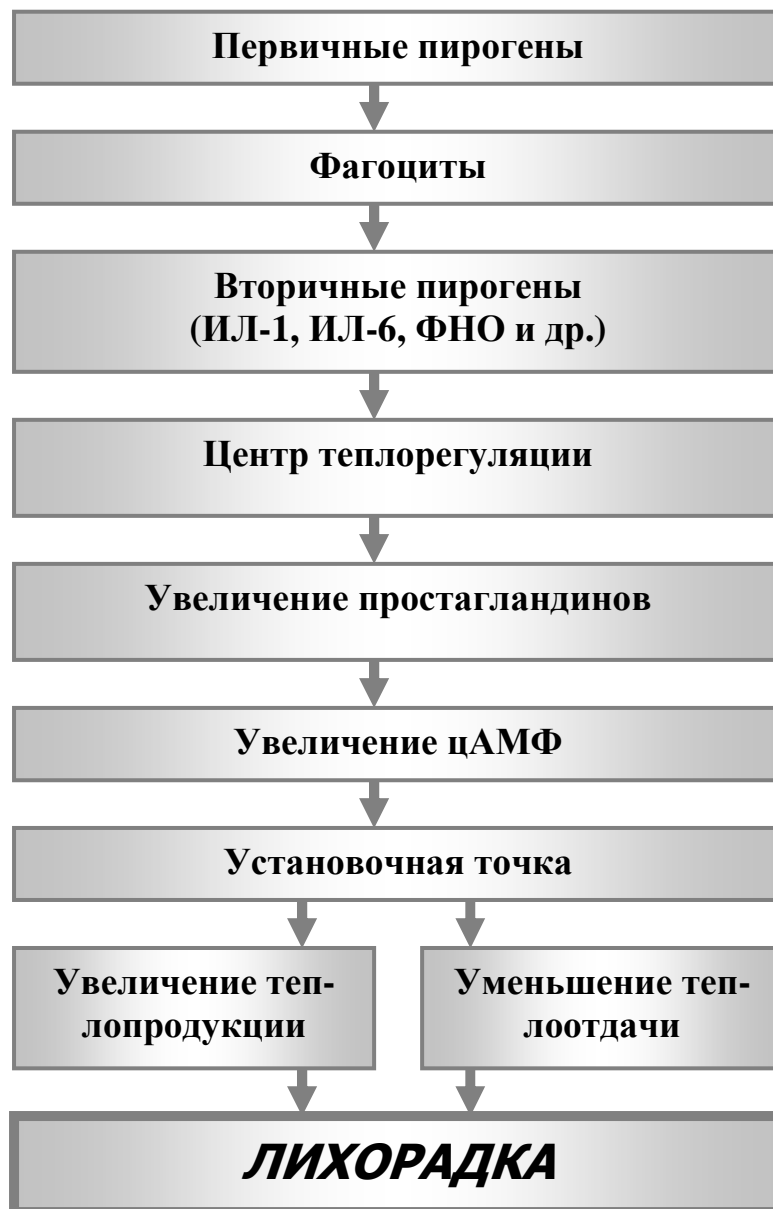
Механизм повышения T° тела при лихорадке (рис. 1) совершенно не идентичен таковому при перегревании. При лихорадке перестройка функции теплорегуляторного центра направлена на активную задержку тепла в организме независимо от T° окружающей среды. При перегревании организм стремится освободиться от лишнего тепла путём максимального напряжения процессов теплоотдачи, чему препятствует повышенная T° окружающей среды.

Стадии лихорадки

❖ Стадия подъема температуры (stadium incrementi).

Обычно кратковременная. Повышение температуры происходит потому, что теплопродукция начинает повышаться, а теплоотдача понижена вследствие спазма кожных сосудов, особенно кожи конечностей, и уменьшения потоотделения. Коэффициент отношения теплопродукции к теплоотдаче повышен. Этот разрыв между образованием и отдачей тепла в случаях быстрого под-

Рис. 1 СХЕМА ПАТОГЕНЕЗА ЛИХОРАДКИ



ъёма T° сопровождается ознобом – ощущением холода и дрожью, побледнением кожи, появлением «гусиной кожи». При этом вследствие повышения мышечного тонуса и сокращений отдельных мышечных групп теплопродукция ещё более усиливается, T° тела повышается. Озноб объясняется раздражением нервных окончаний кожи вследствие понижения её T° , вызванного спазмом поверхностных сосудов. Создается разрыв между T° внутренней среды и T° кожи, что рефлекторно вызывает дрожь.

Чем быстрее развивается лихорадка, тем резче разрыв между физической и химической регуляцией тепла, тем сильнее выражен озноб. Теплопродукция при этом всегда преобладает над теплоотдачей.

П.Н. Веселкиным установлены различные варианты подъёма T° тела в I-ю стадию лихорадки:

- ✓ быстрое повышение T° за счёт резкого снижения теплоотдачи и небольшого увеличения теплопродукции (грипп, крупозная пневмония), сопровождающееся ознобом, побледнением кожи, повышением артериального давления, тахикардией;

- ✓ медленное нарастание T° при более значительном увеличении теплопродукции и сокращении теплоотдачи (пневмония, брюшной тиф).

❖ Стадия стояния T° на более высоком уровне (*stadium fastigii*).

Характеризуется установившимся на определенном уровне соотношением теплопродукции и теплоотдачи, эти процессы уравнивают друг друга, и повышение T° тела прекращается. Увеличение теплоотдачи связано с расширением периферических (кожных) сосудов за счёт возбуждения центров парасимпатической НС и учащением дыхания. Теплопродукция по сравнению с первой стадией может оставаться на прежнем уровне, однако баланс между продукцией и отдачей тепла устанавливается на уровне более высоком, чем у здорового человека. Организм сохраняет способность терморегуляции, т.е. способность регулировать вновь установившуюся T° . С расширением сосудов бледность кожи сменяется её гиперемией, T° кожи нарастает, озноб прекращается и сменяется чувством жара.

❖ Стадия снижения T° (*stadium decrementi*) (рис. 2).

Характеризуется усилением теплоотдачи, преобладанием её над теплопродукцией, которая остается несколько повышенной. Усиление отдачи тепла происходит вследствие усиленного пототделения и значительного расширения периферических сосудов. Отношение теплопродукции к теплоотдаче противоположно тому, что наблюдается в первой стадии лихорадки.

Снижение температуры может происходить постепенно в течение нескольких суток («*литически*») или очень быстро в течение нескольких часов («*критически*»). Критическое падение температуры, особенно при недостаточности сердечно-сосудистой системы, является опасным из-за падения кровяного давления и развития коллапса вследствие расширения сосудов кожи.

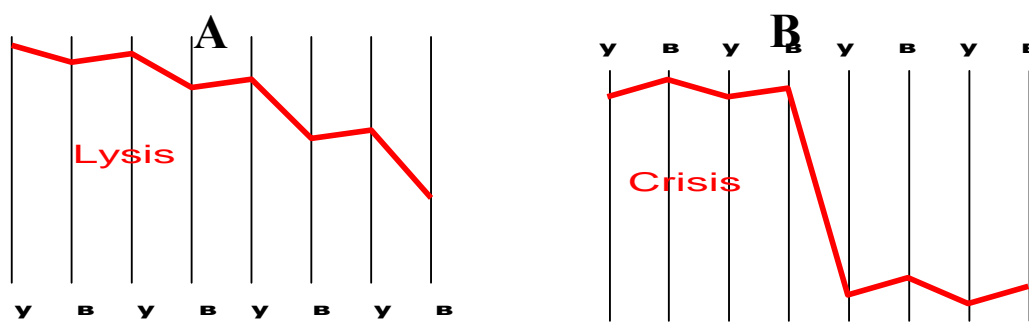


Рис. 2 Клинические варианты снижения температуры: литическое снижение температуры (А), критическое снижение температуры (В)

Классификация лихорадки по степени подъёма температуры

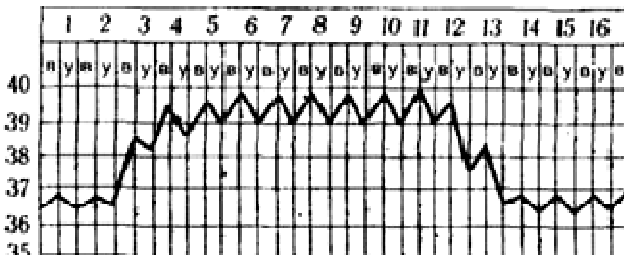
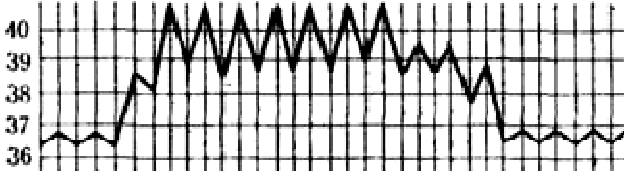
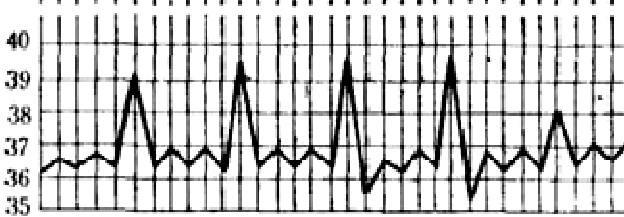
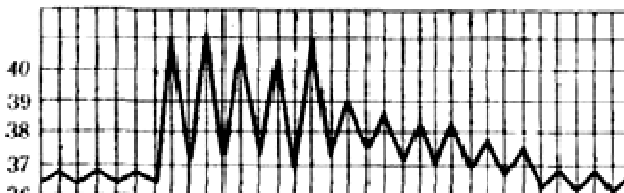
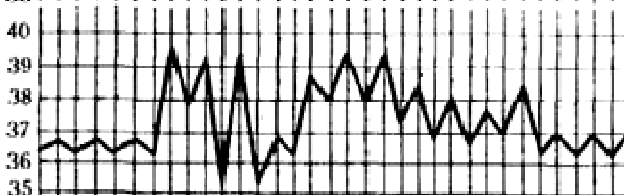
По степени подъёма T° различают лихорадки:

1. Субфебрильная ($t = 37,0 - 38,0^\circ\text{C}$) – повышение T° до $38,0^\circ\text{C}$.
2. Умеренная (фибрильная) – повышение T° до $39,0^\circ\text{C}$.
3. Высокая (пиретическая) – повышение T° до $41,0^\circ\text{C}$.
4. Чрезмерно высокая (гиперпиретическая) – повышение T° выше $41,0^\circ\text{C}$.

По характеру температурных кривых различают следующие основные лихорадки:

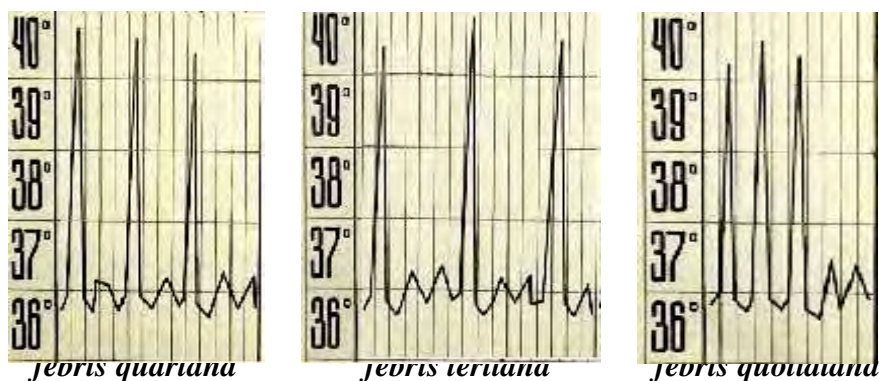
1. Лихорадка постоянного типа (*febris continua*) характеризуется тем, что T° , поднявшись, некоторое время держится на высоком уровне, причём разница между утренней и вечерней T° не превышает 1°C . Окончание лихорадки может быть внезапным (кризис) или постепенным (лизис). К этому типу относится брюшнотифозная лихорадка, устанавливающаяся в первой половине течения заболевания, лихорадка при крупозной пневмонии, сыпном тифе и некоторых других инфекционных заболеваниях.

Классификация лихорадки по типу температурных кривых

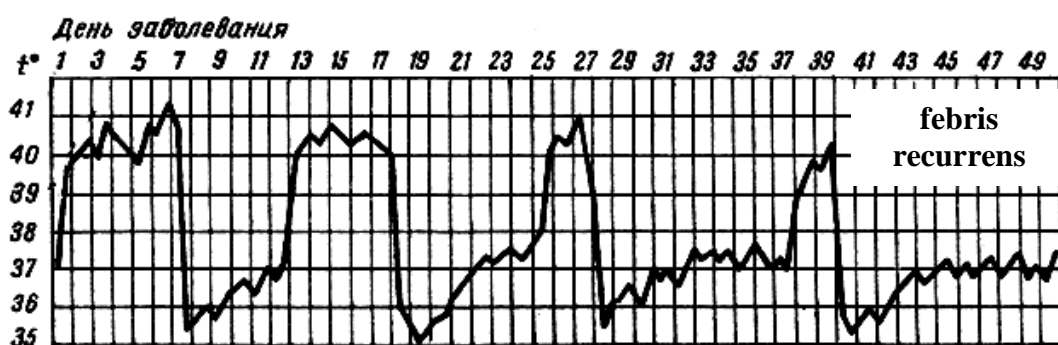
Температурные кривые	Название лихорадки	Суточные колебания температуры	При каких заболеваниях встречаются
	Постоянная (<i>febris continua</i>)	Не более 1 °С	Сыпной тиф, пневмония
	Послабляющая (<i>febris remittens</i>)	1,5-2 °С	Бактериальные и вирусные инфекции, туберкулез
	Перемежающаяся (<i>febris intermittens</i>)	Большие размахи, со снижением утренней t до нормы и ниже	Малярия
	Изнуряющая (<i>febris hectica</i>)	3-5°С	Сепсис
	Атипичная (<i>febris athypica</i>)	Незакономерные колебания	Сепсис

2. Лихорадка ремиттирующего (послабляющего) типа (*febris remittens*) характеризуется тем, что разница между утренней и вечерней температурой более 1°С (1-2°С), но снижения её до нормы не происходит. Сюда относятся температурные кривые, наблюдаемые при большинстве вирусных и многих бактериальных инфекциях, во второй половине течения брюшного тифа, катаральной пневмонии, туберкулёзе, экссудативном плеврите, сепсисе.

3. Лихорадка интермиттирующего (перемежающего) типа (*febris intermittens*) характеризуется правильным чередованием кратковременных приступов лихорадки (пароксизмов) с безлихорадочными периодами (апирексии). Высокая Т° держится несколько часов, затем падает до нормы и ниже, затем снова повышается. Продолжительность безлихорадочных периодов может быть различной. Такой тип температурной кривой характерен для малярии. Отдельные приступы лихорадки могут наблюдаться каждый 3-й (*febris quartana*) или 2-й день (*febris tertiana*) или же повторяться ежедневно (*febris quotidiana*). Кроме того, этот тип характерен для гнойной инфекции, туберкулёза, ювенильного ревматоидного артрита, лимфом и др.



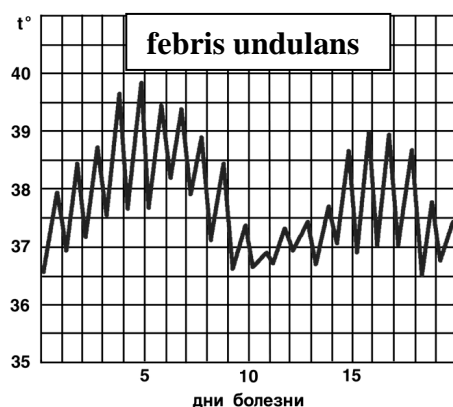
4. Лихорадка возвратного типа (**febris recurrens**) характеризуется по сравнению с интермиттирующей более длительными периодами повышения T° (5-8 дней) между периодами нормальной T° . Длительность таких апирексий соответствует длительности лихорадочных приступов. Такая кривая характерна для возвратного тифа.



5. Изнуряющая лихорадка (истощающая, гектическая) (**febris hectica**) продолжается длительное время со значительными суточными колебаниями (3-5°C). Характерна для сепсиса и тяжелого туберкулёза.

6. Извращенная лихорадка (**febris inversus**) характеризуется подъёмом T° по утрам и падением к вечеру. Встречается при некоторых формах сепсиса и туберкулёза.

7. Атипичная лихорадка (**febris atypica**) характеризуется несколькими размахами T° в течение суток с полным нарушением циркадного ритма. Встречается при сепсисе.



8. Волнообразная (ундулирующая) лихорадка (**febris undulans**). Ей свойственны периодические нарастания T° , а затем понижение уровня до нормальных цифр. Такие «волны» следуют одна за другой в течение длительного времени; характерна для некоторых форм лимфогранулематоза и злокачественных опухолей, бруцеллёза.

9. Кроме того, может встречаться лёгкое кратковременное повышение T° тела не более 37,5-38°C с незакономерными колебаниями – так называемая **кратковременная (эфмерная) неправильная**, с неопределённым течением лихорадка (**febris ephmera**), наблюдающаяся при различных нервно-эндокринных расстройствах, хронических инфекциях.

Обмен веществ при лихорадке

Нарушения обмена веществ при лихорадке обусловлены:

- особенностями этиологического фактора, чаще всего инфекционного;
- повышением температуры тела;

- голоданием, которое, как правило, сопутствует лихорадке, т.к. лихорадящий организм вследствие потери аппетита и нарушения пищеварения меньше потребляет и усваивает пищи, чем обычно.

В большинстве случаев наблюдается повышение обмена, лежащее в основе увеличенного теплообразования. При лихорадках средней тяжести основной обмен может повышаться на 5-10%. Окислительные процессы несколько повышены главным образом ввиду усиления дыхания и сердечной деятельности.

Белковый обмен. При лихорадке с высокой T° расхождение белка непропорционально расходованию жиров и углеводов. Усиленный распад белка приводит к увеличению выделения азота с мочой (отрицательный азотистый баланс). У людей с умеренной лихорадкой участие белка в общем энергетическом балансе нередко остается в пределах нормы (15-20%). При лихорадках с высокой T° участие белка может составлять 30% и выше. При этом в моче увеличивается содержание мочевины. Особенно повышается распад белка при инфекционных лихорадках (токсигенный распад), например при пневмонии. В моче увеличивается содержание аммиака и мочевины. В усиленном распаде белка имеют значение степень интоксикации, дегенеративные и воспалительные изменения в тканях, голодание из-за пониженного аппетита и ухудшения усвоения пищи.

Углеводный обмен повышен и изменен. Наблюдается обеднение печени гликогеном и гипергликемия, обусловленные активацией симпатической НС и увеличенным выделением адреналина, а также более частое, чем в норме возникновение алиментарной глюкозурии. Дыхательный коэффициент в I-й стадии лихорадки равен 1.

Жировой обмен заметно повышен, особенно при длительных лихорадках инфекционного происхождения. При истощении углеводов усиливается окисление жиров, которое часто не доходит до конечных продуктов и в крови накапливаются кетоновые тела (кетонемия), а с мочой выделяется ацетон (ацетонурия).

Водно-электролитный обмен также изменен. В результате повышения обмена веществ и накопления недоокисленных продуктов обмена в тканях происходит задержка воды. Большое значение имеет и нарушение функции почечного фильтра вследствие интоксикации и самого повышения T° . Во II-й стадии лихорадки происходит задержка в тканях воды и хлоридов, что обусловлено повышением секреции альдостерона, диурез снижается. В III-й стадии наряду с резким повышением теплоотдачи и усилением потоотделения происходит нарастание выделения воды почками, повышается диурез, что сопровождается потерей NaCl. В большинстве случаев при лихорадке вследствие тканевого распада увеличивается выделение фосфатов и солей калия.

Изменения функций внутренних органов при лихорадке

Нервная система – возбуждение с последующим торможением высшей нервной деятельности: головная боль, разбитость, апатия, усталость, сонливость, торможение условных рефлексов. Инфекционные лихорадки нередко сопровождаются помрачением сознания, бредом, галлюцинациями. Дети реагируют на повышение температуры более сильным возбуждением, чем взрослые. У истощенных больных лихорадка обычно протекает при явлениях угнетения НС. Со стороны ВНС системы заметно преобладает функция её симпатического отдела.

Сердечно-сосудистая система. Ритм сердца учащается вследствие возбуждения симпатической НС и прямого действия нагретой крови на синусовый узел. Обычно повышение T° тела на $1^{\circ}C$ сопровождается ускорением ритма на 8-10 ударов. Однако, бывают и обратные явления, связанные, по-видимому, с раздражением центра блуждающего нерва в продолговатом мозге. Например, воспаление оболочек мозга, в частности туберкулёзный менингит, сопровождается отставанием частоты пульса от высокой T° . Кроме частоты пульса, большое значение для оценки состояния сердечно-сосудистой деятельности имеет характер пульсовой волны (пульс твердый, полный или нитевидный, дикротический и т.д.). Изменение состояния сосудов связано с расстройством физической регуляции тепла, например, озноб сопровождается спазмом периферических сосудов и приливом крови к внутренним органам. Во II-й и особенно в III-й стадии лихорадки сосуды расширены. Артериальное давление в I-й стадии может быть несколько повышенным за счёт усиле-

ния деятельности сердца и возбуждения вазомоторных центров, во II-й – становится нормальным или несколько снижается, в III-й, особенно при критическом снижении T° , – может резко снизиться за счёт падения сосудистого тонуса (может развиваться коллапс).

Дыхание учащается. Учащение дыхания идет параллельно учащению пульса и повышению T° тела. Функция дыхательного центра усилена также в связи с повышением T° крови и ацидозом, связанным с накоплением недоокисленных продуктов обмена.

Функция **пищеварительного аппарата** изменена: понижена секреция пищеварительных желёз и секреция жёлчи, наблюдается сухость слизистых оболочек полости рта и языка, который, как правило, обложен белым налетом, развивается спастическое состояние привратника, угнетается моторика желудка и тормозится его опорожнение, что вызывает рвоту. Снижается перистальтика кишечника, что приводит к запорам с усилением процессов гниения, скоплению газов и развитию метеоризма. Для кишечных инфекций (дизентерия, брюшной тиф) характерны поносы. Образующиеся в кишечнике токсины, действуя на различные отделы ЦНС и периферические ткани, способствуют снижению АД, ослаблению работы сердца, появлению головных болей и др. Недостаточность пищеварения и понижение всасывания ведут к отсутствию аппетита, уменьшению усвоения пищи.

Выделительная функция также изменена, особенно при инфекционных лихорадках (например, при скарлатине, септических заболеваниях). Количество мочи на высоте лихорадки заметно снижено. Вода задерживается тканями. В моче увеличивается содержание азотистых веществ, иногда наблюдается появление белка (протеинурия) и увеличение продуктов белкового обмена.

Эндокринная система. Отмечается активация системы гипофиз-кора надпочечников, при инфекционной лихорадке увеличивается выброс гормонов щитовидной железы, что повышает основной обмен. Возбуждение симпатической НС в I-й и II-й стадиях лихорадки сопровождается повышенным образованием адреналина.

В ЦНС наблюдаются изменения возбудительных и тормозных процессов. При введении пирогенов у человека могут отмечаться бессонница, чувство разбитости, усталость, головная боль. При инфекционных заболеваниях все эти явления протекают значительно тяжелее: с потерей сознания, бредом, галлюцинациями. Так как эти явления наблюдаются и при умеренном повышении T° , то они, очевидно, связаны не столько с повышением T° , сколько с интоксикацией.

Значение лихорадки для организма

Положительное значение лихорадки:

Препятствует размножению микроорганизмов. Это связано с тем, что при лихорадке снижается количество сывороточного ионизированного железа (в основном за счёт связывания его с ферритином), ионизированного цинка, а концентрация меди нарастает. Лихорадка снижает устойчивость возбудителей заболеваний к антимикробным препаратам (при $T^{\circ} 40^{\circ}\text{C}$ практически не размножаются микобактерии туберкулёза, гонококки, трепонемы, некоторые пневмококки).

Лихорадка усиливает иммунный ответ. Происходит активация как специфического иммунитета – увеличивается выработка Ат, так и неспецифического механизма защиты – стимуляция фагоцитоза.

Лихорадка способствует выработке ряда защитных факторов, таких как интерферон, лизоцим (интерферон – единственный организменный фактор, эффективно влияющий на вирус гриппа). При более высокой, чем в норме, T° происходит активация внутриклеточных ферментов, препятствующих репродукции вирусов.

При лихорадке *развивается общий адаптационный синдром*, включаются механизмы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой защиты.

Лихорадка часто первый и единственный признак заболевания, поэтому наблюдение за её характером – важный элемент диагностической тактики врача.

В большинстве случаев лихорадка обеспечивает физиологически оправданный постельный режим больного (исключением являются дети).

Искусственно созданная лихорадка (введение пирогенов) формирует условия для более

эффективного специфического лечения вялотекущих заболеваний (костно-суставной туберкулёз, сифилис, гонорея и др.).

Отрицательное значение лихорадки:

1. Увеличивает нагрузку на сердечно-сосудистую систему
2. При критическом падении T° возможны нежелательные проявления.
3. Угнетение нервной системы.
4. Опосредованное расстройство функций органов и систем.

Лечение лихорадки

Строится с учётом требований этиотропного, патогенетического и симптоматического принципов. Однако необходимо помнить, что повышение T° тела при лихорадке имеет адаптивное значение, заключающееся в активации комплекса защитных, приспособительных и компенсаторных реакций, направленных на уничтожение или ослабление патогенных агентов.

Этиотропное лечение лихорадки направлено на устранение и/или прекращение действия пирогенного агента. *При инфекционной лихорадке* проводят противомикробную терапию. *При лихорадке неинфекционного происхождения* принимают меры по прекращению попадания (или введения) в организм пирогенных веществ (цельной крови или плазмы, вакцин, сывороток, белоксодержащих веществ и т.п.); удалению из организма источника пирогенных агентов (например, некротизированной ткани, содержимого абсцесса, опухоли).

Патогенетическая терапия лихорадки имеет целью блокаду ключевых звеньев патогенеза и как следствие – снижение чрезмерно высокой T° тела. Это достигается:

- ✓ торможением продукции, предотвращением или уменьшением эффектов веществ, образующихся в нейронах центра терморегуляции под влиянием лейкоцитарных цитокинов, ПгЕ, цАМФ, приводящих к активации механизмов теплопродукции. Для этого широко применяют блокаторы синтеза Пг – ацетилсалициловую кислоту (аспирин) и другие НПВС или производное пирасола – амидопирин.
- ✓ снижением избыточной теплопродукции путём подавления интенсивности окислительных реакций. Последнее может быть достигнуто, например, путём применения препаратов хины.

Проведение жаропонижающей терапии лихорадки необходимо лишь тогда, когда наблюдается или возможно повреждающее действие гипертермии на жизнедеятельность организма:

- При чрезмерном (гиперпиретическом) повышении T° тела.
- У пациентов с декомпенсированным СД или недостаточностью кровообращения.
- У новорождённых, детей грудного возраста и пожилых лиц с несовершенной системой терморегуляции организма.

Симптоматическое лечение лихорадки ставит задачу устранить тягостные и неприятные ощущения и состояния, усугубляющие статус пациента.

ПИРОТЕРАПИЯ

Пиротерапия – лечение искусственно вызванной лихорадкой – зародилось в середине XIX в. в связи с врачебными наблюдениями о более благоприятном протекании сифилиса в случаях одновременного заболевания остролихорадочными инфекциями – тифом, рожей, оспой и др. К концу XIX в. накопилось много подобных наблюдений.

В настоящее время один из доступных и широко применяемых способов повышения T° тела является индукция искусственной лихорадки пирогенными веществами. С этой целью применяют высокоактивные малотоксичные препараты «очищенных» бактериальных пирогенных липополисахаридов, например, **пирогенал** – препарат, который готовится из микробных тел культур *Pseudomonas aeruginosa*. Активность пирогенала выражают в МПД (минимальных пирогенных дозах). 1 МПД – количество вещества, вызывающее при введении кроликам повышение T° тела на $0,6^{\circ}\text{C}$ и более.

Пиротерапию применяют в целях ускорения репаративных процессов для устранения последствий травматических и воспалительных процессов в ЦНС, травматических повреждений спинного мозга и периферических нервов, ожогов глаз, для рассасывания рубцов, спаек. Наряду с эффективностью пиротерапии как средства лечения некоторых венерических болезней, например, гонорей, поздних стадий сифилиса, пиротерапия применяется для лечения многих неспецифических и специфических воспалительных заболеваний внутренних органов, кожи, костно-суставного аппарата и др.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА САМОПОДГОТОВКИ

Тестовые задания

1. Для лихорадки характерны:

1. зависимость температуры тела от температуры окружающей среды
2. механизмы терморегуляции сохранены
3. в период подъема температуры тела теплоотдача уменьшается
4. в период подъема температуры тела теплоотдача максимальна
5. относительная независимость температуры тела от температуры окружающей среды

Ответ _____

2. При каких патологических процессах часто развивается неинфекционная лихорадка?

1. некроз тканей
2. гипопродукция тиреоидных гормонов
3. воспаление, вызванное физическим или химическим фактором
4. злокачественная опухоль
5. экзогенная гипертермия
6. обширное кровоизлияние
7. внутрисосудистый гемолиз эритроцитов

Ответ _____

3. Укажите клетки, являющиеся основными продуцентами вторичных пирогенов:

1. тромбоциты
2. моноциты
3. тканевые макрофаги
4. эритроциты
5. лимфоциты
6. гранулоциты

Ответ _____

4. Пирогенным действием обладают:

1. простагландин E_1
2. биогенные амины
3. ИЛ 1
4. липополисахариды
5. кинины

6. фактор некроза опухолей

7. ИЛ 6

8. ИЛ 2

Ответ _____

5. Какая из указанных групп первичных пирогенов обладает наиболее выраженной пирогенной активностью?

1. мукополисахариды
2. чужеродный белок
3. липополисахариды
4. фосфолипиды
5. липопротеины

Ответ _____

6. Укажите механизмы, участвующие в повышении температуры тела при лихорадке:

1. увеличение сопряженности окисления и фосфорилирования
2. периферическая вазоконстрикция
3. усиление сократительного («мышечного») термогенеза
4. уменьшение потоотделения
5. активация биологического окисления
6. усиление потоотделения
7. усиление секреции альдостерона

Ответ _____

7. Положительное значение лихорадки может быть обусловлено:

1. бактериостатическим действием повышенной температуры тела
2. торможением размножения вирусов
3. активацией клеточного звена иммунитета
4. активацией гуморального звена иммунитета
5. активацией функций пищеварительной системы
6. повышением антитоксической функции печени
7. активацией фагоцитоза

8. активацией экскреторной функции почек

9. гипервентиляцией

Ответ _____

Тестовые задания Крок-1

1. В эксперименте на кролике введение пирогенала привело к повышению у животного T° тела. Какое из перечисленных веществ играет роль вторичного пирогена, принимающего участие в механизме возникновения лихорадочной реакции?

- A. Интерлейкин-1
- B. Пиромен
- C. Гистамин
- D. Брадикинин
- E. Иммуноглобулин

2. У больного пневмонией наблюдается лихорадка. Что непосредственно вызывает изменение установочной точки T° в нейронах гипоталамуса этого больного?

- A. Простагландины E_1 , E_2
- B. Эндотоксин
- C. Экзотоксин
- D. Интерлейкин-2
- E. Тромбоцитарный фактор роста

3. Мужчина 25 лет жалуется на общую слабость, озноб, боль в горле. Объективно: покраснение в области миндалин. T° тела $38,6^{\circ}\text{C}$. Какие из перечисленных клеток являются главным источником эндогенных пирогенов, вызывающих лихорадку у больного?

- A. Нейтрофилы
- B. Эозинофилы
- C. В-лимфоциты
- D. Базофилы
- E. Тучные клетки

4. У лихорадящего больного наблюдается побледнение кожных покровов, «гусиная кожа», озноб, тахикардия. Какой стадии лихорадки соответствует данное состояние?

- A. Стадии подъема температуры
- B. Стадии стояния температуры
- C. Стадии падения температуры
- D. –
- E. –

5. После введения пирогенала у человека наблюдается бледность кожи, озноб, «гусиная кожа», при определении газообмена – увеличение потребления кислорода. Для какой стадии лихорадки наиболее характерны такие изменения.

- A. Стояния температуры на повышенном уровне
- B. Снижения температуры путем кризиса
- C. Снижения температуры путем лизиса
- D. –
- E. Повышения температуры

6. При обследовании температурящего больного обнаружены следующие объективные данные: кожные покровы гиперемированы, влажные на ощупь, наблюдается полиурия, полидипсия, T° тела $37,2^{\circ}\text{C}$. Какой стадии лихорадки соответствует данное состояние?

- A. Подъема температуры
- B. Стояния температуры
- C. –
- D. –
- E. Снижения температуры

7. У больного острым бронхитом, после сохранявшегося неделю повышения T° тела до $38,5^{\circ}\text{C}$, отмечается снижение T° до 37°C . Какой из перечисленных механизмов является ведущим в 3 стадии лихорадки?

- A. Усиление теплопродукции
- B. Развитие озноба
- C. Увеличение диуреза
- D. Расширение периферических сосудов
- E. Увеличение частоты дыхания

8. У длительно лихорадящего больного T° утром была в пределах $36,4-36,9^{\circ}\text{C}$, к вечеру она поднималась до $37,0-38,0^{\circ}\text{C}$. Какой тип лихорадки по степени подъема T° наблюдается у больного?

- A. Умеренный
- B. Гиперпиретический
- C. Высокий
- D. Субфебрильный
- E. –

9. Эпидемия гриппа в этом году характеризовалась тем, что у большинства больных температура тела колебалась в пределах $36,9-37,9^{\circ}\text{C}$. Такой вид лихорадки называется:

- A. Высокая
- B. Гиперпиретическая
- C. Субфебрильная
- D. Апиретичная

Е. Умеренная

10. У длительно лихорадящего больного утренняя T° тела была в пределах $36,4-36,9^{\circ}\text{C}$. К вечеру она поднималась до $37,0-38,0^{\circ}\text{C}$, в некоторые дни до $38,8^{\circ}\text{C}$. Больной температурит более 2-х месяцев. Какой тип лихорадки у больного?

- А. Послабляющий
- В. Изнуряющий
- С. Постоянный
- Д. Волнообразный
- Е. Гектический

11. У больного днём внезапно поднялась T° до $39,5^{\circ}\text{C}$ и через 6 часов вернулась к норме. На вторые сутки приступ повторился и T° достигла $41,5^{\circ}\text{C}$, период апиреksии наступил через 8 часов. Какой тип температурной кривой?

- А. Перемежающийся
- В. Послабляющий
- С. Септический
- Д. Изнуряющий
- Е. Постоянный

12. У больного днём внезапно поднялась T° тела до 39°C и через 6 часов вернулась к норме. На вторые сутки приступ повторился: в период пароксизма T° достигла 41°C , период апиреksии наступил через 8 часов. Как называется такой тип температурной кривой?

- А. Интермиттирующий
- В. Возвратный
- С. Гектический
- Д. Септический
- Е. Постоянный

13. У больного Н. приступы лихорадки возникают через день. Во время приступа температура резко повышается и сохраняется на высоком уровне до 2-х часов, а затем снижается до исходного уровня. Данный тип ли-

хорадки характерен для:

- А. Возвратного тифа
- В. Малярии
- С. Сепсиса
- Д. Бруцеллёза
- Е. Сыпного тифа

14. У больного остеомиелитом верхней челюсти наблюдается повышение температуры тела в течение суток до 40°C , которая резко снижается до $35,6^{\circ}\text{C}$. Для какого типа температурной кривой это характерно?

- А. Постоянная [continua]
- В. Гектическая [hectica]
- С. Интермиттирующая [intermittens]
- Д. Возвратная [recurrens]
- Е. Атипичная [atypica]

15. У больного развилась лихорадка, сопровождавшаяся смещением установочной точки терморегуляторного центра на более высокий уровень, с последовательным чередованием следующих стадий: incrementi, fastigii, decrementi. При каком заболевании могут наблюдаться подобные изменения?

- А. Акромегалия
- В. Сахарный диабет
- С. Ренальный диабет
- Д. Гипертрофия миокарда
- Е. Острая пневмония

16. У больного с гипертрофией щитовидной железы повышена T° тела. Какие нарушения энергетического обмена являются главными в повышении T° при этом?

- А. Увеличение распада гликогена
- В. Усиление липолиза
- С. Активация ферментов в цикле Кребса
- Д. Активация ферментов дыхательной цепи
- Е. Разобщение окисления и окислительного фосфорилирования
- Ф.

Ф.И.О. студента	Дата	Балл	Подпись преподавателя

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ № 4

Тема: **ОПУХОЛИ**

Актуальность темы. Изучение данной темы знакомит студентов с проблемой злокачественного роста, которая является крайне актуальной. Это обусловлено тем, что много людей погибает от опухолей. Имеется тенденция к постоянному увеличению частоты заболеваемости. Эта проблема актуальна не только для клинической, но и экспериментальной медицины. Несмотря на многолетнее изучение опухолевого роста в эксперименте, в котором участвуют представители различных дисциплин (генетики, цитологии, иммунологии, химии и др.), многие вопросы происхождения и развития опухоли до настоящего времени изучены не полностью.

Общая цель – познакомить студентов с методами экспериментального воспроизведения опухолей, с особенностями опухолевого роста путем демонстрации различных штаммов перевиваемых экспериментальных опухолей, а также опухолей, индуцированных химическими канцерогенами.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Дать определение понятия “опухолевый рост”.
2. Охарактеризовать условия, необходимые для успешной перевивки опухоли.
3. Назвать виды трансплантации.
4. Самостоятельно выполнить перевивку экспериментальной опухоли.
5. Назвать канцерогенные факторы окружающей среды.
6. Объяснить этиологию и патогенез опухолевого роста.
7. Объяснить взаимосвязь опухоли и организма.

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

Уметь:

1. Объяснить механизмы клеточного деления (каф. биологии).
2. Определить происхождение мутаций (каф. биологии).
3. Объяснить процессы регуляции тканевого роста (каф. гистологии и нормальной физиологии).
4. Объяснить виды тканевого роста (каф. гистологии).
5. Характеризовать биохимические процессы, нарушения которых имеют место при опухолевом росте (каф. биохимии).
6. Характеризовать факторы (химические, физические и др.), которые имеют значение в этиологии опухолевого роста (каф. химии, физики, общей гигиены и экологии).

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Определение понятия “опухолевый рост”.
2. Методика экспериментального воспроизведения опухолей. Штаммы экспериментальных опухолей.
3. Морфологические, биохимические и физико-химические особенности опухолевой ткани.
4. Этиология опухолей. Механизм канцерогенеза. Роль организма в канцерогенезе.
5. Взаимоотношения опухоли и организма.
6. Предопухолевые состояния.
7. Роль отечественных ученых в развитии экспериментальной онкологии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ ЗАНЯТИЯ

Опыт №1: ознакомление с различными штаммами экспериментальных опухолей.

Постановка опыта. Описать музейные препараты опухолей (1. Саркома крыс М-1; 2. Карцинома Броун-Пирс; 3. Аденокарцинома Эрлиха – асцитная и подкожная формы; 4. Опухоль, индуцированная 20-метилхолантреном у мышей и крыс; 5. Опухоли вирусного происхождения – фактор молока), указать вид животного, название штамма опухоли, локализацию, величину, внешний вид, консистенцию и др.

ВЫВОДЫ:

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Опыт № 2: микроскопическое исследование асцитной формы аденокарциномы Эрлиха.

Оборудование и реактивы: мазки, приготовленные из асцитической жидкости мышей, микроскопы, иммерсионное масло.

Постановка опыта. Микроскопировать препараты. Обратит внимание на атипизм деления клеток, наличие карликовых и гигантских клеток. Зарисовать препараты.

[illegible]

ВЫВОДЫ:

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

Опухолевый (бластоматозный, неопластический) рост — особый вид патологического тканевого роста, который возникает вследствие превращения нормальной ткани в опухолевую и характеризуется атипичностью строения и функции, относительной автономностью (неурегулированностью роста), беспредельностью роста и прогрессирующим развитием.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

По сравнению с другими видами тканевого роста опухоли характеризуются **автономностью роста**. Неурегулированность опухолевых клеток тем больше, и, следовательно, опухоль растет тем быстрее, чем менее дифференцированы ее клеточные элементы. Вместе с тем автономность опухоли является, безусловно, относительной.

Опухоль образуется в организме в результате превращения нормальных клеток в опухолевые, в которых нарушается регуляция деления. В таких клетках отсутствует или недостаточно эффективно подавляется клеточное деление, что обуславливает **неудержимое размножение опухолевых клеток**, или в них начинается самоподдерживающаяся стимуляция деления (аутокринный механизм – деление клетки стимулирует фактор, производимый ею самой).

Опухолевая ткань отличается **беспредельным ростом**. Этот процесс заканчивается только со смертью организма. В культуре ткани рост поддерживается бесконечно долго в отличие от нормальной ткани, в связи с тем, что отсутствует «лимит Хейfliка». Способность опухолевых клеток беспредельно размножаться передается по наследству как доминантный признак соматической наследственности и проявляется не только в организме, но и в культуре опухолевой ткани, а также при трансплантации опухоли.

Опухоль растет «сама из себя», т. е. увеличивается в результате размножения даже одной единственной малигнизированной клетки. Рост опухоли может быть **экспансивным** и **инфильтративным**. При экспансивном росте окружающая здоровая ткань по мере роста опухоли раздвигается, при инфильтративном – опухолевые клетки прорастают между нормальными клетками и через сосудистую стенку. Попадая в лимфу или кровь, они переносятся в другие органы и могут образовывать новые очаги опухолевого роста (метастазы). Экспансивный рост характерен для доброкачественных опухолей, а инфильтрирующий с образованием метастазов – для злокачественных опухолей.

Клетки организма делятся до образования контактов с соседними клетками, после чего деление останавливается. Такое явление известно как *контактное торможение*. Исключением составляют эмбриональные клетки, эпителий кишечника (постоянная замена отмирающих клеток), клетки костного мозга (кроветворная система) и опухолевые клетки. **Неконтролируемая пролиферация** считается важнейшим отличительным признаком опухолевых клеток.

К биологической особенности опухолевого роста можно отнести **опухолевую прогрессию**. В настоящее время является общепризнанным наличие двух вариантов развития опухолей – моноклонального и поликлонального. Большинство известных опухолей развиваются из одной опухолевой клетки (например, аденома и рак толстой кишки, миелолейкоз, Т- и В-клеточные лимфомы), возникшей вследствие ее соматической мутации, и характеризуются моноклональным происхождением, определенным маркером (например, «филадельфийская» хромосома), в начале своего развития растут из одного узла (уницентрический рост). Опухоли поликлонального происхождения характеризуются ростом из нескольких клеток (мультицентрический рост) и образованием нескольких зачатков опухолей (рак молочной и предстательной желез, рак печени). Одна трансформированная клетка производит сначала один клон подобных себе клеток с одинаковым генотипом и фенотипом – это **моноклоновая стадия**. Затем вследствие нестабильности генетического материала опухолевых клеток возникают мутации, и в определенный момент из одного клона появляется несколько вторичных клонов, отличающихся по генотипу и фенотипу, – это **поликлоновая стадия**. Таким образом, в опухолевом узле появляются гетерогенные клоны клеток - потомков од-

ной трансформированной клетки. При этом основа поликлоновости - генетическая нестабильность. Она вызвана многими факторами, в том числе и супрессией гена p53.

Таким образом, опухолевая прогрессия – это качественные изменения свойств опухоли в сторону малигнизации, возникающие по мере ее роста. С момента появления поликлоновой популяции в действие вступает **естественный отбор** между клонами – движущая сила опухолевой прогрессии. Естественный отбор отдает предпочтение наиболее агрессивным, приспособленным клонам, наиболее устойчивым к противоопухолевой терапии, к иммунной системе организма. Идет клonalная селекция наиболее злокачественных для организма клонов опухолевых клеток.

Опухолевая ткань отличается от исходной ткани, из которой она произошла, по структуре, биохимическим, физико-химическим и другим признакам. Эти изменения выражают атипизм. **Атипичность опухолевой ткани** – изменение структуры и функции клеток опухоли по сравнению с той тканью, из которой возникла опухоль. Помимо этого термина, используются также такие понятия как **анаплазия** – возврат к эмбриональному состоянию, а также метapлазия – приобретение свойств другой ткани.

Различают следующие **виды анаплазии**:

1. Морфологическая анаплазия выражается в том, что паренхима опухолей отличается разнообразием величины (гигантские и карликовые клетки) и формы клеточных элементов, увеличением числа хромосом, явлениями гиперхроматоза, увеличением centrosом и аппарата Гольджи, несоответствием между массой протоплазмы и массой увеличенного и богатого хроматином ядра, крупным ядрышком, уменьшением числа митохондрий и изменением их структуры, атипичностью митозов. Значительные изменения претерпевает цитоскелет опухолевых клеток, его микротрубочки. В опухолевых клетках резко уменьшается количество межклеточных контактов, что облегчает метастазирование. Исчезает контактное торможение клеточного деления.

Сосуды опухоли не содержат сократительных элементов, величина их просвета не регулируется организмом. Пролиферация эндотелиальных клеток сильно отстает от пролиферации раковых клеток, поэтому по мере роста опухоли уменьшается капиллярная сеть, особенно в центре, который становится некротизированным. Ткань злокачественных опухолей в большинстве случаев не иннервируется. Нервные окончания располагаются в строме, однако и здесь иннервация недостаточна.

Кроме того, морфологические изменения сочетаются с функциональными (функциональная анаплазия).

2. Функциональная анаплазия – это особенности функционирования опухолевых клеток по сравнению с исходными нормальными клетками. Возможны следующие ее варианты:

- ✓ Снижение либо полная утрата специализированной функции, свойственной нормальным клеткам и тканям. Например, при гемобластозах лейкозные клетки не способны осуществлять фагоцитоз, клетки карциномы печени утрачивают способность синтезировать альбумины.
- ✓ Сохранение функции. Но она выполняется монотонно, некоординированно с организмом, не соответствует его потребностям (например, в глюкагономе или феохромоцитоме идет постоянный синтез гормонов независимо от уровня этих гормонов в крови; при базофильной аденоме гипофиза с гиперпродукцией аденокортикотропного гормона (АКТГ) развивается болезнь Иценко-Кушинга).
- ✓ Появление новой несвойственной функции: белковый обмен в опухоли изменяется не только количественно, но и качественно. Так, например, в опухоли возобновляется синтез эмбриональных белков в связи с разблокировкой эмбриональных генов (синтез α -фетопротеина при первичном раке печени), что приводит к изменению функции.

3. Биохимическая анаплазия.

Фенотипические особенности поведения злокачественных клеток (способность к неограниченному росту, инвазии и метастазированию) регистрируются сравнительно легко с помощью биохимических и молекулярно-биологических маркеров. Значительно сложнее решается проблема качественных биохимических отличий опухолевой клетки от нормальной.

Наиболее ранние открытия в этой области связаны с нарушениями (атипизмом) *энергетического и углеводного обменов*, которые проявляются изменением интенсивности анаэробного гликолиза (расщепление гликогена и глюкозы до пировиноградной кислоты без использования кислорода) и тканевого дыхания. В начале XX в. Отто Варбург показал, что опухолевые клетки получают необходимую им энергию в результате анаэробного гликолиза, превращая глюкозу в молочную кислоту. Другое важное открытие, сделанное им, состояло в том, что опухоли потребляют меньше кислорода, чем нормальные ткани. В опухоли постоянно обнаруживается 10-30-кратное усиление анаэробного гликолиза. Усиление анаэробного гликолиза в гиалоплазме опухолевых клеток сопровождается ослаблением тканевого дыхания, которое происходит в митохондриях. В норме усиление анаэробного гликолиза возникает как компенсаторная реакция в ответ на дефицит АТФ при недостатке кислорода. Поступление кислорода в нормальные клетки и активация тканевого дыхания приводят к ослаблению анаэробного гликолиза (положительный эффект Пастера). В опухолевой ткани в отличие от нормальной кислород и тканевое дыхание не ослабляют гликолиз (**отрицательный эффект Пастера**). Некоторые исследователи считают, что усиленное потребление опухолевой тканью глюкозы и активация гликолиза ослабляют тканевое дыхание (**положительный эффект Кребтри**). Усиление гликолиза и ослабление тканевого дыхания прогрессивно нарастают по мере увеличения степени злокачественности опухоли. Кроме того, в опухолевой ткани усилен пентозомонофосфатный шунт и использование в нем глюкозы, что приводит к повышенному образованию рибозы и НАДФН₂, которые необходимы для синтеза нуклеиновых кислот и размножения клеток. Вследствие атипизма энергетического и углеводного обмена потребность опухоли в глюкозе резко увеличивается, и опухоль становится «ловушкой» глюкозы. Опухолевые клетки приобретают повышенную устойчивость к гипоксии, возникающей при колебаниях в ней кровотока и оксигенации крови, благодаря чему сохраняют способность к инвазивному росту и метастазированию. В связи с накоплением молочной кислоты в опухоли возникает ацидоз, который может действовать отрицательно на окружающие ткани.

В опухолевых клетках существенно изменяются изоферментный спектр ряда ферментов энергетического обмена и их субклеточная локализация в результате нарушения регуляции на геномном уровне. Опухолевая клетка обладает таким изоферментным набором, который позволяет ей адаптироваться к среде и конкурировать с нормальными клетками за необходимые для размножения субстраты.

Следует подчеркнуть, что ни в злокачественных клетках, ни в сыворотке онкологических больных не обнаружены ферменты, специфичные для рака. Речь идет либо о количественных изменениях активности, либо о преобладании того или иного изофермента. Все найденные в злокачественных опухолях изоферменты обнаруживаются в органах взрослого организма либо в эмбриональном периоде. Следует также отметить чрезвычайно высокую вариабельность активности ферментов в опухолях одной и той же локализации независимо от их тканевого происхождения и гистологической структуры. Это обусловлено гетерогенностью клеточного состава опухолей человека и разной степенью их прогрессии. В злокачественных опухолях происходят изменения преимущественно тех ферментов, которые обеспечивают способность к росту и пролиферации клеток: увеличение активности ключевых ферментов гликолиза (гексокиназы, лактатдегидрогеназы – ЛДГ, альдолазы и др.), ферментов синтеза ДНК (ДНК-полимеразы), ферментов, связанных с плазматической мембраной клеток (щелочная фосфатаза, γ -глутамилтрансфераза). Увеличение активности ферментов при злокачественном росте сопровождается нарушением представительства изоформ с унификацией их спектра, выражающейся для ЛДГ в преобладании М-субъединиц при раке желудочно-кишечного тракта, легкого, яичников, предстательной железы и, наоборот, Н-субъединиц при раке яичек и гемобластозах.

Атипизм жирового обмена в опухоли проявляется преобладанием липогенеза над липолизом, при этом особенно интенсивно синтезируются липиды и липопротеины, которые в дальнейшем идут на построение мембран вновь образующихся клеток. При злокачественных опухолях у больных в сыворотке крови возрастает уровень отдельных липидов, в первую очередь нейтральных жиров, эфиров холестерина, триацилглицеролов.

Атипизм белкового обмена и обмена нуклеиновых кислот проявляется многообразными, подчас неоднозначными изменениями. Однако для опухоли характерно преобладание анаболизма над катаболизмом белков, что приводит к возрастанию уровня протеинов, необходимых для усиленного размножения клеток. Повышенный синтез белка требует постоянной утилизации аминокислот и высоких энергозатрат, опухоль активно поглощает аминокислоты из крови даже при низкой их концентрации. Из аминокислот и пептидов в раковых клетках обнаружено много серосодержащих соединений (в составе SH-групп), таких, как метионин, цистеин, глутатион, а также соединений основного характера - лизин, аргинин. Параллельно с ростом опухоли в ее клетках преобладают катаболизм углеводов и анаболизм нуклеиновых кислот по двум путям: рециклизации (синтеза из продуктов распада пуриновых и пиримидиновых оснований) и образования *de novo* из остатков глюкозы при переаминировании с генерацией оснований нуклеиновых кислот. Усиленный синтез нуклеиновых кислот связан с нарушением генетического контроля.

При опухолевом процессе выявлены нарушения *водно-минерального обмена*, которые характеризуются накоплением в клетках опухоли K^+ и снижением уровня Ca^{2+} , что способствует ограничению межклеточных связей, инвазивному росту и метастазированию. Для опухолей также характерна гипергидратация как следствие гиперонкии ткани и гипоонкии крови.

4. Физико-химическая анаплазия. Опухолевая ткань характеризуется увеличением содержания воды, образования молочной кислоты, кислотности среды, содержания ионов калия и натрия, набухания коллоидов, снижением содержания кальция и магния, изменениями коллоидных свойств цитоплазмы (увеличением дисперсности коллоидов, понижением их поверхностного натяжения). Повышена осмотическая концентрация внутренней среды, электропроводность, увеличен отрицательный заряд опухолевых клеток (увеличение количества отрицательных радикалов нейраминной кислоты в мембране клеток), который приближается к заряду лимфоцитов. Наблюдается повышение проницаемости клеточных мембран.

В совокупности все виды анаплазии характеризуют ту атипичность, которая отличает опухолевую ткань от других тканей. Степень атипичности выражена тем больше, чем злокачественнее опухоль.

Для клинической идентификации опухолей важно располагать **опухолевыми маркерами**. Обычно это белки, которые продуцируются опухолевой клеткой или синтезируются другими клетками, взаимодействующими с опухолевыми. К опухолевым маркерам относятся *опухоль-ассоциированные антигены*, секретируемые гормоны и ферменты и др. Определение этих белков в сыворотке крови используют в диагностике опухолей.

Опухолевые клетки способны **метастазировать**. Метастазирование – один из критериев злокачественности опухоли. Это появление вторичных новых очагов опухолевого роста, удаленных от первичного опухолевого узла. Метастазирование является главной проблемой в лечении злокачественных опухолей. Раковые клетки отрываются от первичного опухолевого узла, мигрируют по лимфатической и кровеносной системе, а также по межтканевым щелям, имплантируются и дают начало новым опухолям в различных органах и тканях. Однако, как правило, когда удается обнаружить первичную опухоль, часть клеток уже покинула её и осела в других органах. Около 30% пациентов со злокачественными опухолями имеют клинически выявляемые метастазы в период установления диагноза. У 30-40% пациентов метастазы являются скрытыми и проявляются в дальнейшем.

Формирование метастатических очагов является продолжительным процессом, который начинается на ранней стадии развития первичной опухоли и усиливается со временем. Опухолевые клетки из метастатических очагов сами обладают способностью метастазировать.

Выделяют следующие стадии метастазирования (рис. 1).

- Фаза инвазионная характеризуется отрывом одной или нескольких опухолевых клеток от первичного узла и проникновением в кровеносные и лимфатические сосуды.

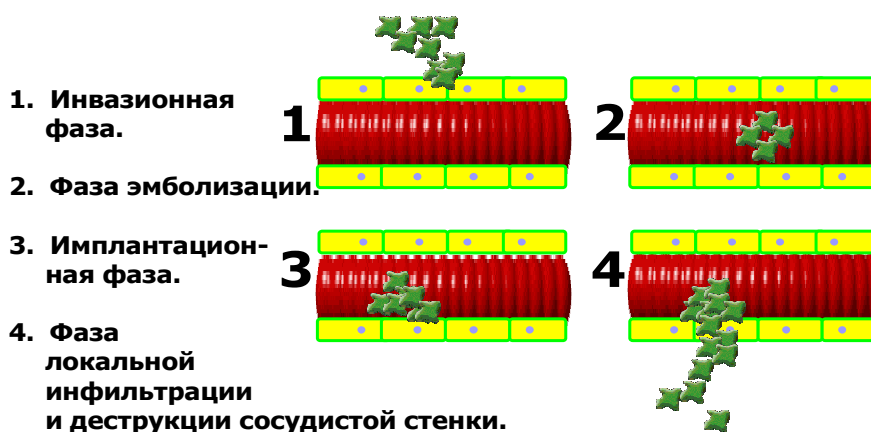


Рис. 1 Этапы гемато- и лимфогенного метастазирования (по: S.Blumcke)

- Фаза эмболизации – циркуляция опухолевых клеток в виде эмбола по кровеносному или лимфатическому сосуду.
- Импантация - прикрепление опухолевых клеток к сосуду в новом месте.
- Фаза локальной инфильтрации и деструкции сосудистой стенки – выход опухолевых клеток из сосуда в тот или иной орган.

К биологической особенности опухолевого роста относят способность к рецидивированию. **Рецидив** – это повторное развитие новообразования того же гистологического строения на прежнем месте после его удаления или деструкции.

Выделяют два вида рецидивов:

- Прямые ранние рецидивы возникают вскоре после оперативного или лучевого лечения и представляют собой дальнейшее прогрессирование исходной опухоли.
- Отдаленные поздние рецидивы возникают через несколько лет и не на прежнем месте, где была опухоль, а в регионарных лимфоузлах или в других местах.

ВИДЫ ОПУХОЛЕЙ

Принято различать *доброкачественные* и *злокачественные* (малигнизирующие) *виды опухолей*, признаки которых указаны в таблице.

<u>ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ</u>	<u>ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ</u>
Более медленный рост	Быстрый рост
Экспансивный рост (исключение некоторые миомы и ангиомы)	Инфильтративный рост
Отсутствие или минимальная деструкция ткани опухоли и окружающих нормальных тканей	Выраженная деструкция ткани опухоли и окружающих нормальных тканей
Не образует метастазов (исключение – некоторые аденомы щитовидной железы, хондромы)	Образует метастазы
Крайне редко образует рецидивы	Часто образует рецидивы
Не вызывает кахексии (исключение – опухоли, нарушающие проходимость ЖКТ)	Вызывает кахексию
Биологический атипизм менее выражен	Биологический атипизм резко выражен

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОПУХОЛИ

К методам экспериментального моделирования опухоли относят индукцию, трансплантацию, экспансию.

1. Индукция опухоли.

Химическими факторами. В 1775 г. лондонский хирург П. Потт описал профессиональное злокачественное заболевание – рак кожи мошонки у трубочистов. Позже канцерогенные вещества были получены в чистом виде, установлена канцерогенность веществ, относящихся к разным химическим соединениям.

Вирусами. В 1908 г. Эллерман и Банг впервые вызвали лейкоз у кур с помощью бесклеточного фильтрата из лейкозных лейкоцитов, который получали пропуская экстракт измельченной опухолевой ткани через фарфоровые фильтры. В 1910 г. Раус с помощью бесклеточного фильтрата, полученного из саркомы курицы, вызвал развитие саркомы у здоровых кур. Так впервые были получены доказательства вирусной природы лейкозов и опухолей. Шоуп обнаружил у диких кроликов бородавчатые разрастания на коже (папилломы), которые удалось перевить здоровым животным посредством бесклеточного фильтрата. Фактор молока был открыт Биттнером (1936). Имеются линии мышей с высокой степенью заболеваемости раком молочной железы (высокораковые) и низкой степенью (низкораковые). Однако, если у самки высокораковой линии забрать новорожденных мышат до первого кормления и отдать для кормления самке низкораковой линии, частота появления рака у них будет резко снижена, и наоборот, при кормлении высокораковой самкой мышат низкораковой самки, частота опухоли у них значительно повышается. Биттнер доказал, что в молоке высокораковых мышей имеется фактор, вызывающий у потомства рак молочной железы.

Физическими факторами. Опухоль воспроизводится с помощью ионизирующей радиации, в том числе рентгеновских лучей, радиоактивных изотопов, а также ультрафиолетовых лучей.

2. Эксплантация опухоли – выращивание опухоли в культуре ткани вне организма. Этот метод применял проф. А.Д. Тимофеевский. Культура ткани, полученная непосредственно из опухоли животного или человека, называется первичной. Кроме того, в лабораториях имеется большое количество постоянно пассируемых штаммов опухолевых клеток, свойства которых хорошо изучены. Данный метод позволяет изучать индукцию опухолей и опухолеродных вирусов на человеческих тканях.

3. Трансплантация опухоли. Впервые отечественный ученый М.А. Новинский в 1876 г. успешно трансплантировал опухоль взрослой собаки щенкам. Данным опытом было положено начало экспериментальной онкологии. Имеются штаммы пассируемых опухолей с хорошо изученными свойствами: асцитная карцинома Эрлиха у мышей, куриная саркома Рауса, крысиная саркома Йенсена, кроличья карцинома Броун-Пирс и др.

Виды трансплантации:

- **Аутологичная трансплантация (аутоотрансплантация)** собственного биологического материала позволяет избежать иммунологического конфликта;
- **Изогенная трансплантация (изотрансплантация)** осуществляется между генетически тождественными однойцовыми близнецами. При пересадке биологического материала у животных одной генетически чистой линии того же пола говорят о **сингенной трансплантации**;
- **Аллогенная трансплантация (алло- или гомотрансплантация)** – обмен биологическим материалом между представителями одного и того же вида животных или между разными людьми, которые не являются генетически идентичными.;
- **Ксеногенная трансплантация (ксено- или гетеротрансплантация)** – это пересадка тканей, клеток и органов в пределах двух разных биологических видов.

ЭТИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Установлено, что причиной опухоли могут быть разнообразные этиологические факторы – главные, предрасполагающие и способствующие. **Главные этиологические факторы – канцеро-**

гены – вызывают изменения генетического аппарата клетки (обладают мутагенной активностью), способствуют её опухолевой трансформации. Комитет экспертов ВОЗ её в 1979 г. дал чёткое определение понятия «канцероген»: «Канцероген – это агент, который в силу своих физических или химических свойств может вызвать необратимое изменение или повреждение в тех частях генетического аппарата, которые осуществляют гомеостатический контроль над соматическими клетками».

Различают канцерогены химические, физические и биологические.

Химические канцерогены

По данным ВОЗ, более 75% случаев злокачественных опухолей человека вызвано воздействием химических факторов внешней среды.

Химические канцерогены могут быть также подразделены на три группы **в зависимости от характера действия** на организм:

- вещества, вызывающие опухоли преимущественно на месте аппликации (бенз(а)пирен и другие ПАУ);
- вещества отдаленного, преимущественно селективного действия, индуцирующие опухоли не в месте введения, а избирательно в том или ином органе (например, 2-нафтиламин, бензидин вызывают опухоли мочевого пузыря);
- вещества множественного действия, вызывающие опухоли различного морфологического строения в разных органах и тканях (2-ацетиламинофлуорен, 3,3-дихлорбензидин или о-толидин индуцируют опухоли молочных, сальных желез, печени и других органов у животных).

Наиболее опасные канцерогены относятся к нескольким классам химических веществ (рис. 2).

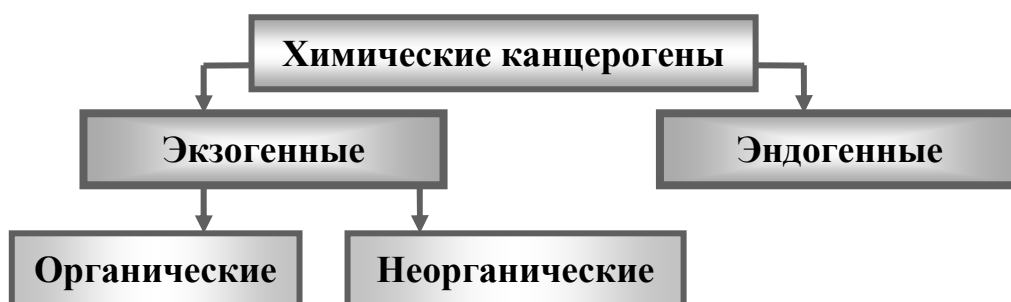


Рис. 2 Классификация химических канцерогенов

Органические химические канцерогены

- ✓ Полициклические ароматические углеводороды. Наибольшей канцерогенной активностью среди них обладают 3,4-бензпирен, 20-метилхолан-трен, диметил-ензантрацен. Ежегодно в атмосферу промышленных городов выбрасываются сотни тонн этих и подобных им веществ.
- ✓ Гетероциклические ароматические углеводороды. В эту группу входят дибензакридин, дибензкарбазол и другие соединения.
- ✓ Ароматические амины и амиды. К ним относятся β-нафтиламин, бензидин и др.
- ✓ Нитрозосоединения. Среди них – диэтилнитрозамин, диметилнитрозамин.
- ✓ Аминоазосоединения. Высокоэффективными канцерогенами среди них считаются 4-диметиламиноазобензол и ортоаминоазотолуол.

Неорганические канцерогены

Экзогенные канцерогены: хроматы, мышьяк и его соединения, кобальт, окись бериллия, асбест и ряд других. *Эндогенные канцерогены.* Эти соединения образуются в организме в результате физико-химической модификации продуктов нормального обмена веществ. Такими канцерогенными веществами являются жёлчные кислоты, эстрогены, некоторые аминокислоты (тирозин, триптофан), липопероксидные соединения.

Физические канцерогены

Среди них наибольшее значение имеют различные виды ионизирующей радиации (рентгеновские, γ -лучи, элементарные частицы атома – протоны, нейтроны, α -, β -частицы и др.), УФ-излучение, а также длительное термическое воздействие и механические травмы тканей.

1. Ионизирующее излучение.

Ионизирующие агенты, как и химические канцерогены, обладают исключительной полнотой действия. Они вызывают опухоли практически во всех органах и тканях, поглотивших достаточно высокую энергию облучения. При внешнем облучении опухоли возникают, как правило, в пределах облученных тканей (в этом случае чаще развиваются опухоли кожи, костей, лёгких, щитовидной и молочной желез). При действии радионуклидов опухоли развиваются в очагах депонирования, и их локализация зависит от тропности препарата: ^{90}Sr , ^{89}Sr , ^{140}Ba , ^{45}Ca вызывают опухоли костей; ^{144}Ce , ^{140}La , ^{147}Pm , ^{232}Th , ^{198}Au – опухоли печени, костей, кроветворной ткани, желудка, толстой кишки.

Механизм действия ионизирующей радиации до конца не изучен, однако, по мнению большинства исследователей, в основе возникновения опухолей лежат повреждение ДНК свободными радикалами и нарушения ее репарации. Полагают также, что свободные радикалы вызывают активацию вирусов на фоне развивающейся при облучении иммунодепрессии.

2. Ультрафиолетовое излучение. Максимальным биологическим эффектом обладают ультрафиолетовые лучи (УФЛ) с длиной волны 280-320 нм. Составляя значительную часть солнечной радиации, УФЛ при длительном интенсивном действии на кожу могут быть причиной развития ее опухолей. Впервые опухоли кожи были индуцированы в эксперименте облучением прямым солнечным светом в 1928 г. У лиц, подвергающихся длительной и интенсивной инсоляции (крестьян, моряков, рыбаков) или проживающих в южных странах, частота опухолей кожи значительно выше. Кожа, содержащая большое количество пигмента, более устойчива к онкогенному действию УФЛ.

3. Термическое воздействие и механические травмы органов и тканей. Типичным примером является бытовой рак кожи, связанный с постоянным термическим повреждением тканей. Возникновение опухолей нередко ассоциируется с предшествующими переломами, огнестрельными ранениями, ожогами, длительным нахождением конкрементов в полых органах (желчном пузыре, мочевом пузыре, лоханке почки). Подобные наблюдения легли в основу гипотезы Р. Вирхова о роли хронического раздражения в генезе опухолей. Противники этой концепции обычно ссылаются на то, что массовые травмы во время мировых войн не сопровождались последующими «эпидемиями» опухолевых заболеваний, а частота возникновения опухолей на месте повреждений невысока и может быть объяснена случайным совпадением. Однако истинную частоту возникновения «посттравматических» опухолей оценить трудно, поскольку злокачественная опухоль может возникнуть через десятки лет после повреждения. Ряд исследователей полагают, что само повреждение ткани и вызываемое им воспаление не являются обязательным звеном в цепи событий, ведущих к развитию рака. Роль травмы в большей степени сводится к ее воздействию на канцерогенез, вызываемый эндогенными и экзогенными бластомогенными веществами, причем это воздействие может быть и стимулирующим, и тормозящим.

Наиболее опасны вызванные повреждением хронические воспалительные процессы, при которых сочетаются факторы, стимулирующие канцерогенез: депонирование канцерогенных веществ; длительная пролиферация клеток с нарушением их дифференцировки; изменение взаимоотношений между эпителием и стромой.

Взаимосвязь травмы и канцерогенеза остается сложной и неоднозначной. Однако, несмотря на это, повреждение тканей в генезе рака следует учитывать при формировании групп риска среди лиц с различными бытовыми и промышленными повреждениями.

Биологические канцерогены

Наиболее изученными среди биологических канцерогенов являются вирусы. В 1910 г. молодому Пейтону Раусу первому удалось привить спонтанную саркому кур с помощью бесклеточного экстракта. Это положило начало изучению так называемых вирусных опухолей и опухолеродных вирусов. В 30-х гг. XX в. Р.Е. Шоуп описал вирусную папиллому у диких кроликов. Бесклеточный фильтрат этих папиллом, нанесенный на предварительно поврежденную кожу лабораторных кроликов, вызывал у них образование таких же папиллом. К началу 60-х гг. XX в. Л.А. Зильбер окончательно сформулировал вирусогенетическую концепцию развития опухолевого процесса, согласно которой онкогенный вирус, попадая в клетку, внедряет свой генетический материал в состав хромосомы клетки-хозяина, становясь ее интегральной частью («геном» или «батареей генов») и тем самым индуцируя трансформацию нормальной клетки в опухолевую. В зависимости от химической природы генетического материала онкогенные вирусы подразделяются на ДНК- и РНК-содержащие.

Среди **ДНК-содержащих онкогенных вирусов** выделяют следующие группы.

Паповавирусы. К ним относятся папилломатозные вирусы, которые вызывают доброкачественные новообразования (папилломы) кожи и слизистой оболочки у различных видов животных (мыши, кролики, свиньи, кошки, собаки) и человека.

Аденовирусы.

Герпес-вирусы вызывают злокачественные опухоли у животных и человека: вирус Эпштейна-Барр определяет возникновение лимфомы Беркитта (рисунок) и рака носоглотки; вирус гепатита С вызывает рак печени.

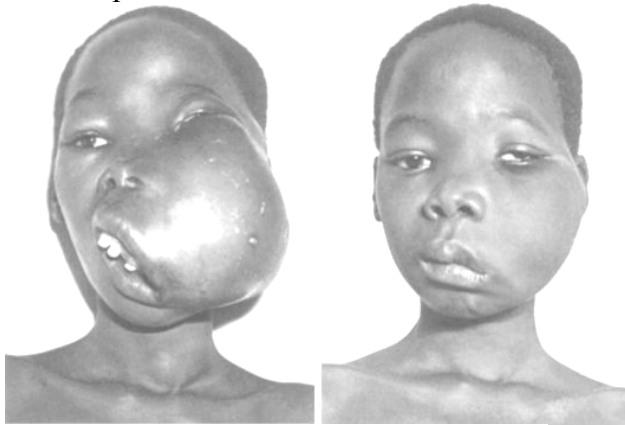


Рис. Лимфома Беркитта до и после лечения циклофосфаном (по D. Burkitt, 1970)

Вирусы группы оспы. Воздействие ДНК-содержащих опухолеродных вирусов на клетки естественных природных хозяев не приводит к возникновению злокачественных опухолей, их действие ограничено либо доброкачественными новообразованиями (паповавирусы, вирусы группы оспы), либо продуктивной инфекцией (с цитопатогенным эффектом) в виде тех или иных инфекционных заболеваний (аденовирусы, вирусы герпеса). Взаимодействие клеток неприродных хозяев с ДНК-содержащими вирусами иногда приводит к злокачественной трансформации клеток-мишеней.

РНК-содержащие онкогенные вирусы (ретровирусы, онкорнавирусы). В отличие от ДНК-содержащих вирусов они являются естественными возбудителями большинства злокачественных опухолей у животных. Изучение этих опухолей позволило получить современные представления о молекулярных механизмах клеточной трансформации. В настоящее время из опухолей различных локализаций у животных выделено более 100 видов онкорнавирусов, которые могут быть разделены на три группы:

- вирусы, вызывающие лейкозы;
- вирусы, вызывающие саркомы;
- вирусы, вызывающие рак молочных желез.

По данным ВОЗ, пятая часть раковых заболеваний во всем мире возникает в результате хронических инфекций, основными возбудителями которых являются вирусы гепатита В (рак печени), вирусы папилломы человека (рак шейки матки), *Helicobacter pylori* (рак желудка), шистосомы (рак мочевого пузыря), печеночные двуустки (рак желчных протоков) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (саркома Капоши и лимфомы).

Этиологические факторы, способствующие развитию опухолевых заболеваний

Развитию опухолевых заболеваний способствуют:

Вредные привычки человека. Повышенный риск развития рака достоверно коррелирует с определенными факторами быта. Наиболее типичным примером считается рак легких у курильщиков. Порядка 90% случаев рака легкого спровоцировано курением. Малоподвижный образ жизни также является определенным фактором риска развития рака. Имеются доказательства того, что потребление алкоголя приводит к развитию некоторых форм рака, таких, как рак пищевода, глотки, гортани, печени, молочной железы и других органов.

Профессиональные опухоли. Особый раздел в онкологии составляют профессиональные опухоли – бластомогенные реакции, возникшие в результате профессиональной деятельности человека, при регулярном и длительном контакте с некоторыми экзогенными химическими или физическими факторами. Примером таких опухолей могут быть ангиосаркомы печени, развивающиеся через 40 лет и более после работы с винилхлоридом; рак мочевого пузыря – спустя 12-15 лет после контакта с ароматическими аминосоединениями; опухоли лёгких – через 7-21 год после контакта с асбестом и др.

Ятрогенный канцерогенез связан с применением диагностических процедур и терапевтических воздействий, выполняемых медицинскими работниками. К лекарствам, канцерогенное действие которых было отмечено давно, относится мышьяк, вызывающий рак кожи после применения его препаратов с лечебной целью. Опухоли у людей могут быть обусловлены воздействием ионизирующего излучения, применяемого в диагностических и терапевтических целях.

Этиологические факторы, предрасполагающие развитие опухолевых заболеваний

К ним относятся пол, возраст, конституция, ожирение, в некоторых случаях наследственная предрасположенность, иммунодефицитные состояния и др.

Возрастные и половые различия в развитии опухолей. Имеются различия не только в структуре, но и в частоте выявления онкологических заболеваний у мужчин и женщин. Рак легкого, желудка почти в 2 раза чаще возникает у мужчин, у женщин преобладает рак молочной железы, кожи. Раннее менархе и позднее наступление менопаузы следует относить к факторам риска развития рака молочной железы и матки.

Ожирение и рак. По некоторым данным, ожирение может представлять собой самостоятельный фактор повышенного онкологического риска. При этом опасно не само ожирение, а ассоциированные с ним эндокринно-обменные нарушения. Так, у 50-59-летних женщин, которые страдали ожирением уже в возрасте 20-29 лет, выше риск развития рака молочной железы и эндометрия.

Наследственная предрасположенность к раку. Несмотря на генетическую природу всех злокачественных опухолей, далеко не все они являются наследственными заболеваниями, так как в большинстве случаев связаны с соматическими мутациями, не передающимися по наследству. Доля собственно наследственных форм рака среди всех злокачественных опухолей составляет 7%. Передаваться по наследству может ген, вызывающий определенную форму рака (ретинобластома, опухоль Вильмса) или повышающий риск заболевания раком (пигментная ксеродерма, анемия Фанкони, атаксия-телеангиоэктазия).

Сахарный диабет и рак. Развитию злокачественных новообразований благоприятствуют снижение толерантности к углеводам и гиперинсулинемия.

Стресс и рак. Хронический стресс потенцирует опухолевый рост посредством изменения секреции ряда биологически активных веществ и гормонов. Стрессовая реакция приводит к угнетению важных звеньев противоопухолевого иммунитета - подавлению функции макрофагов и натуральных киллеров (NK-клеток).

Беременность и рак. В некоторых случаях беременность ухудшает течение опухолевого процесса, что связано с эндокринно-метаболическими изменениями, которые происходят в этот период в организме женщины.

ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА (ОНКОГЕНЕЗ)

Современные концепции онкогенеза связаны с успехами молекулярной биологии и генной инженерии. В процессе опухолевого превращения клетка проходит несколько стадий, приобретая на каждой из них новые свойства. В основе онкогенеза лежат изменения особых генов: протоонкогенов и/или антионкогенов.

В нормальном состоянии эти гены играют ключевую роль в важнейших проявлениях жизнедеятельности клетки, осуществляя позитивный (протоонкогены) или негативный (антионкогены) контроль клеточного деления, регуляцию организации цитоскелета, а также участвуя в механизмах программируемого «самоубийства» клетки – апоптоза. Однако различные мутации могут привести к усилению или извращению функций протоонкогенов (с превращением их в онкогены) и/или к инактивации функции антионкогенов. Такие изменения в геноме приводят клетку к опухолевой трансформации.

Протоонкогены – специфические гены нормальных клеток, которые осуществляют позитивный контроль процессов пролиферации и мембранного транспорта. Под влиянием мутаций протоонкогены претерпевают так называемую активацию, что способствует их превращению в онкогены, экспрессия которых вызывает возникновение и прогрессию опухолей. Протоонкоген может превратиться в онкоген при замене в нем даже одного из 5000 нуклеотидов. В настоящее время известно около сотни протоонкогенов. Нарушение функций протоонкогенов вызывает их превращение в онкогены и способствует опухолевой трансформации клетки. Онкогены обозначают соответственно их нахождению: в вирусе (*v* – *virus*) или в клетке (*c* – *cellula*), а также по характеру опухоли (*src*, *sis*, *myc*, *erb* и т.д.); например, *v-src* – вирус саркомы Рауса; *c-myc* – клеточный онкоген миелоцитарного лейкоза; *c-erb* – клеточный онкоген эритробластоэза; *v-sis* – вирус саркомы обезьян.

Продуктами протоонкогенов являются белки, которые имеют различную локализацию в клетке. Белки, кодируемые протоонкогенами *src* и *ras*, связаны с клеточной мембраной; *erbB* или *fms* – с плазматической и внутриклеточной мембранами; *erbA* или *mos* расположены в цитоплазме; *myc*, *fos*, *jun* или *myb* – в клеточном ядре; *sis* секретируется во внешнюю среду. Белки, кодируемые протоонкогенами, непосредственно участвуют в проведении рост-стимулирующих сигналов, побуждающих клетку к делению. В литературе достаточно подробно описана цепь последовательных сигналов для нормального роста и функционирования клеток. Все ключевые белки, участвующие в этой цепи, кодируются протоонкогенами. Например, рецептор эпидермального фактора роста кодируется протоонкогеном *erbB*, тирозиновая протеинкиназа на внутренней поверхности плазматической мембраны клетки – протоонкогеном *src*, G-белки – протоонкогеном семейства *ras*, ядерные транскрипционные факторы являются продуктами протоонкогенов *fos*, *jun*, *myc*.

В результате мутационного превращения протоонкогенов в **онкогены** одно или несколько звеньев этой цепи спонтанно становятся сверхактивными. Так, например, аномальная форма рецептора эпидермального фактора роста (ЭФР) приводит к тому, что такой рецептор постоянно находится в состоянии активации, посылая ложные сигналы, стимулирующие размножение клеток. G-белки, утратившие способность гидролизовать гуанидинтрифосфат в гуанидиндифосфат, остаются постоянно связанными с гуанидинтрифосфатом и непрерывно передают рост-стимулирующий сигнал. Связанные с плазматической мембраной и цитоплазматические протеинкиназы могут стать постоянно активированными без необходимости в стимуляции. Может резко возрасти количество или повыситься функциональная активность транскрипционных факторов, влияющих на экспрессию генов, побуждающих клетку к делению. Следствием этих нарушений является неконтролируемое деление клеток, что характеризует опухоли. Поэтому считается, что протоонкогены осуществляют позитивную регуляцию процесса пролиферации. Блокирование же любого из этапов передачи митогенного сигнала может в принципе привести к нарушению регуляции пролиферации опухолевых клеток и потенциально к торможению роста опухоли. В эксперименте уже исследовано достаточно большое количество препаратов, влияющих на вышеперечисленные процессы. Большинство из них находится на стадии предклинического изучения, хотя ряд препаратов уже про-

шли первую фазу клинических испытаний и показали себя достаточно эффективными при некоторых видах опухолей.

Выделяют несколько **механизмов трансформации протоонкогена в онкоген**:

- ✓ *инсерционная активация* – активация протоонкогена клетки при включении в ее геном вирусного промотора;
- ✓ *амплификация* – в результате умножения (копирования) числа одинаковых протоонкогенов, которые, как и в первом случае, приводят к усилению синтеза онкобелков (так называемый эффект дозы), при этом могут появляться добавочные участки хромосомы;
- ✓ активация протоонкогена *при транслокации участка хромосомы* в другое место той же или другой хромосомы;
- ✓ *точечная мутация* протоонкогена, приводящая к синтезу онкобелков, которые нарушают регуляцию клеточного деления.

Описанные нарушения генома могут быть вызваны различными канцерогенными факторами: химическими, физическими (ультрафиолетовое и ионизирующее излучение) и др. В дальнейшем при прогрессировании опухоли частота мутаций, транслокаций и других хромосомных нарушений, выявляемых в опухолевых клетках, значительно возрастает, и это является следствием утраты контроля над стабильностью генома, что свойственно опухолевым клеткам.

Мутация обычно возникает в одной из двух копий (аллелей) протоонкогена, располагающихся в парных хромосомах, и проявляется как доминантная. Таким образом, одной мутации достаточно для превращения протоонкогена в действующий онкоген. Для многих типов опухолей характерна гиперэкспрессия онкогенов семейства *ras* в результате точечных мутаций. Так, мутация гена *k-ras* отмечается в 60-80% случаев рака поджелудочной железы, и поэтому обнаружение этой мутации имеет диагностическое значение. В клетках плоскоклеточной карциномы обнаруживается гиперэкспрессия онкогена *erbB-1* в результате амплификации. Для хронического миелоидного лейкоза характерна транслокация гена *abl* с 9-й на 22-ю хромосому с укорочением последней (так называемая филадельфийская хромосома). Лимфома Беркитта в значительной мере обусловлена перемещением протоонкогена *тус* на другую хромосому и попаданием под его контроль **энхансера** гена (**энхансер** (англ. *enhancer* – усилитель, увеличитель) – *небольшой участок ДНК, способный связываться с факторами транскрипции, при этом увеличивая уровень транскрипции гена или группы генов*), кодирующего цепи иммуноглобулина. В результате клетка вместо «включения» генов для синтеза антител «включает» онкоген *тус*, что усиливает пролиферацию. Вызванное транслокацией (между 15-й и 17-й хромосомами) соединение части протоонкогена *ptl* с геном, кодирующим клеточный рецептор ретиноевой кислоты, ведет к образованию гибридного гена, обуславливающего развитие острого промиелоцитарного лейкоза. Эта транслокация служит диагностическим признаком данного заболевания.

Изменения в геноме клетки могут быть также вызваны онкогенными вирусами. РНК-содержащие вирусы содержат онкогены, образовавшиеся, по-видимому, из клеточных протоонкогенов, захваченных когда-то вирусами. В случае заражения ретровирусами в клетку вносится готовый онкоген. Одним из механизмов опухоль-трансформирующего действия ДНК-содержащих вирусов является способность некоторых белков, кодируемых специфическими генами этих вирусов, инактивировать антионкогены в клетках.

Антионкогены – гены-супрессоры клеточного деления. Их известно около двух десятков, они действуют как ингибиторы проведения рост-регулирующих сигналов в клетке и тем самым предупреждают возможность нерегулируемой пролиферации. Поэтому считается, что антионкогены осуществляют негативную регуляцию пролиферации. Инактивация антионкогенов, вызванная их мутациями (точечными мутациями и делециями), приводит к неконтролируемому росту клеток. Для выключения антионкогена необходимы две мутации в обоих его аллелях (так как антионкогены – рецессивны), тогда как для превращения протоонкогена в действующий онкоген достаточно только одной (доминантной) мутации. Наличие первой мутации в одном из аллелей антионкогенов предрасполагает к возникновению опухоли, и если такой мутантный аллель унаследован, то достаточно второй мутации, чтобы произошла опухолевая трансформация.

Антионкогены осуществляют роль негативных регуляторов прохождения клетки по клеточному циклу, конечным результатом которого является митоз. Под клеточным циклом понимается упорядоченная последовательность событий от одного клеточного деления до другого. Как известно, клеточный цикл разделяется на 4 дискретных временных периода: G₁, S, G₂ и M. В фазе S (синтетическая фаза) происходит репликация ДНК; фаза M – митоз; G₁ и G₂ – промежутки соответственно между M и S и между S и M. Временной механизм прохождения клеткой этого цикла контролируется синтезом и распадом специальных белков – циклинов. Их экспрессия периодически возрастает в течение одной фазы клеточного цикла и затем снижается в другой фазе. Циклины группы В накапливаются в G₂-фазе и распадаются в M, циклины E и D действуют в G₁-фазе, циклины А – в S-фазе. Циклины образуют комплексы с так называемыми циклинзависимыми протеинкиназами (ЦЗПК) разных типов. Образование комплексов циклина E с ЦЗПК-2 и циклина D с ЦЗПК-4 вызывает фосфорилирование нескольких белков, необходимых для вхождения клетки в S-фазу цикла. Одним из таких белков является продукт антионкогена Rb, с инактивацией которого связано развитие ретинобластомы в раннем детском возрасте и наследственной формы остеосаркомы. Когда этот белок не фосфорилирован, он связан с транскрипционными факторами, которые включают гены, регулирующие репликацию ДНК в S-фазе. Связь этих транскрипционных факторов с белком антионкогена Rb лишает их активности, что препятствует дальнейшему продвижению по циклу клеток, находящихся в G₁-фазе. При фосфорилировании белка Rb транскрипционные факторы освобождаются и вызывают вступление клетки в S-фазу. Таким образом, в норме антионкоген Rb осуществляет негативный контроль пролиферации, разрешая или не разрешая клеткам вхождение в фазу репликации ДНК (S-фазу клеточного цикла). Утрата этой функции в результате инактивации антионкогена Rb (его мутации) приводит к тому, что транскрипционные факторы остаются несвязанными, и клетка безостановочно «пробегают» по циклу даже в тех случаях, когда действует запрет на пролиферацию.

Другим антионкогеном, выполняющим в клетке рост-регулирующую функцию, является p53. Белок, кодируемый этим антионкогеном, локализован в ядре и является транскрипционным фактором, который включает ряд генов, в том числе и ген *waf1*. Продукт последнего инактивирует комплексы циклина E с ЦЗПК-2 и циклина D – с ЦЗПК-4, необходимые для вхождения клетки в S-фазу цикла, в результате чего клетка задерживается в G₁-фазе. Мутация антионкогена p53, как и Rb, приводит к нарушению этой регуляции и к безостановочному делению клетки. В норме антионкоген p53 препятствует вхождению в S-фазу клеток с поврежденной или измененной ДНК, поддерживая таким образом целостность клеточного генома. Эту функцию он реализует двумя способами: 1) временно задерживая клетку в G₁-фазе цикла, давая ей возможность исправить повреждения ДНК прежде, чем клетка вступит в S-фазу; 2) запуская механизм апоптоза (программируемой гибели клетки) в тех случаях, когда повреждения ДНК столь серьезны, что не подлежат исправлению. Индукция апоптоза в аномальных клетках – чрезвычайно важная функция антионкогена p53. Благодаря апоптозу исключается возможность передачи серьезных поломок ДНК в поколениях клеток. В случае нарушения этой функции p53 происходит накопление клеток с различными хромосомными повреждениями, что является характерным для клеток опухолей.

Мутации антионкогена p53 выявляются примерно в 60% злокачественных опухолей у человека. У людей с врожденной мутацией одного из аллелей p53 опухоли (саркомы, лимфолейкозы, рак молочной железы) обнаруживаются в молодом возрасте с вероятностью 100% (семейный синдром Ли-Фраумени). Антионкоген p53 во многом определяет реакции опухоли на химио- и/или лучевую терапию. В тех опухолях, где p53 не изменен и нормально функционирует, повреждение ДНК под влиянием химиотерапии или облучения вызывает апоптоз опухолевых клеток. В опухолях с инактивированным p53 индуцированные повреждения ДНК не приводят к апоптозу, и такие опухоли резистентны к химио- и лучевой терапии.

Таким образом, для появления опухоли необходимо, чтобы в одной и той же клетке возникли мутации в нескольких разных протоонкогенах (с превращением их в онкогены) и антионкогенах. Опухоли одного и того же клеточного или тканевого типа могут развиваться в результате различных комбинаций мутаций в протоонкогенах и антионкогенах. Следствием этих генетических

изменений является утрата контроля над клеточной пролиферацией. В итоге клетка приобретает трансформированный фенотип, включающий в себя не только нерегулируемую пролиферацию, но и целый ряд характерных изменений структуры и обмена веществ.

СТАДИЙНОСТЬ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

Предполагается, что опухоль развивается из единичной клетки, которая в процессе роста опухоли проходит ряд стадий.

На I стадии (**стадия инициации**) под влиянием канцерогенных факторов из одной нормальной исходной клетки в результате стойкого необратимого нарушения генетического материала образуется одна трансформированная клетка. Этот процесс называется **опухолевой трансформацией**. Канцерогены взаимодействуют с локусами ДНК, содержащими гены, которые регулируют пролиферацию (**протоонкогены и антионкогены**). Происходит экспрессия протоонкогенов, преобразующихся в онкогены, и инактивация антионкогенов. Вследствие этого клетка становится иммортализованной и потенциально способной к неограниченному делению, но для этого требуется ряд дополнительных условий.

На II стадии (**стадия промоции, или активации**) происходит активация трансформированной клетки под влиянием промотора и последующее превращение ее в активную, пролиферирующую опухолевую клетку. Промоторы - это вещества, которые не являются канцерогенами, не повреждают ДНК, но их воздействие стимулирует пролиферацию уже имеющихся трансформированных клеток. Главное в промоции – стимуляция клеточного деления, вследствие чего создается критическая масса инициированных клеток. К промоторам относятся фенол, скипидар, карболовый эфир и др.

Присутствие промотора, однако, необязательно для индукции опухоли. Он необходим только в случае действия так называемого неполного канцерогена или полного канцерогена, но используемого в таких низких дозах, которые обычно не вызывают опухоли. Полный канцероген, действующий на ткани в достаточно высокой дозе, обладает как иницирующим, так и промоцирующим действием. Неполными канцерогенами считаются те вещества, у которых бластомогенные свойства проявляются только после действия промоцирующего агента. В отличие от иницирующих агентов эффект промоторов может быть обратим, особенно на ранних стадиях формирования опухоли. В течение промоции иницированная клетка приобретает фенотипические свойства трансформированной клетки в результате изменений генной экспрессии (эпигенетический механизм). Однако для индукции опухоли необходимо длительное и непрерывное воздействие промотора. Следовательно, промоторы могут представлять такую же опасность для индукции опухолей, как и полные канцерогены. Так, например, промотор н-додекан может усиливать канцерогенность бенз(а)пирена в 1000 раз. Фаза промоции в отличие от стадии инициации обратима, по крайней мере, на раннем этапе неопластического процесса.

На III стадии (**стадия прогрессии опухоли**) идёт естественный отбор сильнейших клонов – клonalная селекция.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ПО СИСТЕМЕ TNM

Данная классификация использует числовое обозначение различных категорий для обозначения распространения опухоли, а также наличия или отсутствия локальных и отдаленных метастазов. Классификация TNM была разработана P.Denoix (Франция) в период с 1943 по 1952 гг. и основана на принципе анатомического распространения опухолевого процесса:

T (tumor) – распространение первичной опухоли

N (nodulus) – состояние регионарных лимфатических узлов

M (metastasis) – характеристика отдаленных лимфогенных или гематогенных метастазов.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ОПУХОЛИ И ОРГАНИЗМА

Многообразные и противоречивые взаимоотношения злокачественной опухоли и организма являются примером единства противоположностей. С одной стороны, опухоль вынуждает орга-

низм, служащий ей внешней средой, создавать необходимые условия для её развития, а с другой – организм способен с большим или меньшим успехом противодействовать этому развитию. Наконец, для сформировавшегося злокачественного новообразования организм становится объектом его губительного системного действия, т.е. здесь в полной мере проявляются их антагонистические отношения.

ВЛИЯНИЕ ОРГАНИЗМА НА ОПУХОЛЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА

Механизмы противоопухолевой защиты организма функционируют на всех этапах развития опухолевого процесса. В свою очередь, опухоль довольно успешно защищается от действия противоопухолевых механизмов организма путем изоляции клеток от их влияния, а также нарушением работы самих этих механизмов, и в первую очередь иммунных. Многие исследователи связывают начало развития опухолевого процесса с нарушениями механизмов противоопухолевой резистентности организма. Подтверждением этому является более частое развитие опухолей у человека при наследственных иммунодефицитах.

Механизмы противоопухолевой резистентности подразделяются на следующие группы:

1. Анतिकанцерогенные механизмы направлены на защиту организма от действия канцерогенных факторов.

Существуют различные механизмы, которые удаляют или предупреждают действие физических, химических и биологических канцерогенных факторов. Так, например, эффект различных видов ионизирующего излучения, сопровождающийся усиленным образованием губительных для клетки свободных радикалов кислорода, ткани организма устраняют различными антиоксидантами. Выявлена активация ряда микросомальных ферментов (например, в печени) и антиоксидантов при попадании в организм химических канцерогенов с целью предотвращения образования активного их метаболита и/или ускорения обезвреживания самого бластомогенного фактора. Важное место среди этих антиканцерогенных веществ занимают ингибиторы β -глюкуронидазы, которые предотвращают распад глюкуронидов и высвобождение канцерогенных соединений. Если химические канцерогены имеют свойства гаптенных, они могут инактивироваться антителами и в последующем фагоцитироваться. Биологические канцерогенные агенты, в частности онкогенные вирусы, могут быть ингибированы специфическими противовирусными антителами и интерфероном. Натуральные киллеры уничтожают комплекс «вирус+клетка» путём продукции активных форм кислорода, H_2O_2 , лизосомальных ферментов, протеаз и фосфолипаз. Кроме того, инактивация канцерогенов осуществляется за счет их выведения из организма почками (в составе мочи), печенью (в составе желчи), кишечником (в составе кала), потовыми железами (в составе пота).

2. Антимутационные механизмы направлены на предотвращение трансформации нормальных клеток в опухолевые, это требует подавления активности онкогенов.

На этапе возникновения онкогенов клетка активирует антионкогенные механизмы (супрессорные гены). Генетический фонд клетки защищен мощным ферментным аппаратом, обеспечивающим восстановление (репарацию) ДНК. С помощью эндо- и экзонуклеаз, щелочных фосфатаз и ДНК-полимераз клетки вырезают измененные нуклеотиды и за счет соответствующих комплементарных участков второй нити ДНК (если она не повреждена) воссоздают исходную, генетически запрограммированную нуклеотидную последовательность поврежденной нити. Особенно важна в этих механизмах роль гена-супрессора клеточного деления (антионкогена) *p53*. Практически все известные канцерогены индуцируют в клетках репаративный синтез ДНК.

3. Антицеллюлярные механизмы направлены на обнаружение и уничтожение уже возникших опухолевых клеток.

При появлении опухолевых клеток включаются как неиммунные, так и иммунные механизмы, которые направлены на уничтожение или предупреждение их размножения. Защита хозяина включает механизмы распознавания и элиминации мутантных, трансформированных и опухолевых клеток эффекторами системы врожденной неспецифической резистентности и специфического противоопухолевого иммунитета в случае антигенных опухолей. Неспецифическое распознавание опухолевых клеток эффекторами неспецифической резистентности и подавление их роста свя-

заны с комплексом межклеточных взаимодействий и индукцией сети различных цитокинов, создаваемой при кооперации дендритных клеток, активированных макрофагов, НК-клеток, нейтрофилов и опухолевых клеток. Преимуществом системы неспецифической резистентности по сравнению со специфическим противоопухолевым иммунитетом является ее постоянная готовность распознавать единичные опухолевые клетки независимо от того, экспрессируют они специфические опухолевые антигены или нет. Наиболее эффективный контроль врожденной резистентности над возникновением первичных опухолей может осуществляться в начале латентного периода, когда число опухолевых клеток невелико, а их эволюционные генетические изменения, как правило, минимальны. В это время только немногие трансформированные клетки могут «ускользнуть» от эффективного распознавания и элиминации и начать размножаться. Однако при прогрессии опухоли с последующим естественным отбором более жизнеспособных клеток последние приобретают вторичные фенотипические свойства, которые делают их резистентными к цитотоксической активности эффекторов системы врожденной резистентности. Например, опухолевые клетки адсорбируют на своей поверхности фибриноген, который быстро превращается в фибрин. Фибриновая пленка защищает эти клетки от противоопухолевых факторов организма. При этом среди неиммунных механизмов резистентности организма следует выделить лаброцитарный эффект, который связан со способностью тучных клеток продуцировать гепарин, препятствующий образованию защитной фибриновой пленки на поверхности опухолевых клеток. Изоляции опухолевых клеток от факторов неспецифической резистентности служат редукция микрокровотока в ткани опухоли, ускользание их от влияний глюкокортикоидов, ингибирующих процесс пролиферации (это происходит, например, из-за уменьшения количества рецепторов для гормонов на мембране опухолевых клеток).

Специфический противоопухолевый иммунитет формируется на поздних стадиях опухолевого роста и малоактивен. Слабая антигенность опухолей (за счет антигенной дивергенции, антигенной реверсии и антигенного упрощения опухолевых клеток), развитие иммунодефицитного состояния в организме являются основными факторами, обеспечивающими неэффективность противоопухолевого иммунитета. Появление иммунодефицита в процессе развития опухоли может быть связано с эндокринно-обменными нарушениями в организме и, в частности, с увеличением продукции кортикостероидов. Их действие приводит к угнетению иммунной системы, а проявляется это в угнетении лимфопролиферации и образования антител. Нарушение иммунной системы считается одним из важных факторов и условий в возникновении, развитии и прогрессии опухолевого процесса.

ВЛИЯНИЕ ОПУХОЛИ НА ОРГАНИЗМ

Паранеопластические синдромы - это совокупность признаков (симптомов), возникающих при выявлении опухоли, сопровождающих ее течение и исчезающих после удаления новообразования.

Паранеопластические синдромы подразделяют на кожные, неврологические, психоневрологические, параэндокринные, метаболические (с развитием раковой кахексии), гематологические, сосудистые, почечные, костные, иммунодепрессию (с повышенной подверженностью к инфекционным заболеваниям) и др.

Раковая кахексия. Термин «кахексия» (от греч. *kakos* – плохой и *hexis* – состояние) обозначает состояние общего истощения организма, потери массы тела за счет мышечной и жировой ткани и встречается при различных заболеваниях. У онкологических больных кахексия характеризуется анорексией, отвращением к пище, снижением массы тела, анемией, мышечной слабостью, при этом наблюдается интенсивный распад жиров и белков в организме, в результате чего наступает смерть.

ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Большинство трансформированных клеток распознаются и устраняются *иммунной системой*. Ослабление защитных сил организма влечет за собой быстрое развитие опухоли. Можно пытаться подавить рост опухоли методами физио- или химиотерапии. Для этих целей используют

рентгеновское облучение, которое благодаря мутагенному действию блокирует размножение клеток. Еще большее применение получило подавление опухолевого роста с помощью **химиотерапии**. Применяющиеся для этих целей вещества носят название **цитостатиков**. К сожалению, как облучение, так и химиотерапия — методы недостаточно избирательные, т. е. при таком воздействии на организм повреждаются и нормальные клетки, вследствие чего часто наблюдаются побочные эффекты.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА САМОПОДГОТОВКИ

Тестовые задания

1. Укажите состояния повышенного онкологического риска:

1. острые воспалительные процессы
2. хронические воспалительные процессы
3. старение
4. облучение организма
5. иммунодефицитные состояния
6. БЦЖ-вакцинация

Ответ _____

2. Укажите факторы активации клеточных онкогенов:

1. делеция хромосом
2. транслокация участка хромосомы
3. включение в геном вирусной ДНК
4. изменение активности ферментов β -окисления жирных кислот
5. удвоение количества ядерной ДНК при митозе

Ответ _____

3. Какие из перечисленных эндогенных веществ могут оказывать канцерогенное действие?

1. избыток молочной кислоты
2. IgD
3. С3а фракция комплемента
4. индол
5. продукты перекисного окисления липидов
6. свободные радикалы

Ответ _____

4. Какие черты характеризуют опухолевую прогрессию?

1. нарастающая анаплазия клеток
2. потеря автономности
3. инвазивность
4. инфильтративный рост
5. усиление процессов конечной дифференцировки клеток
6. усиление антигенной стимуляции организма опухолевыми клетками

7. потеря способности давать метастазы

Ответ _____

5. Укажите особенности злокачественных опухолей:

1. анаплазия
2. рецидивирование
3. экспансивный рост
4. инфильтративный рост
5. низкая степень структурной и функциональной дифференцировки клеток
6. ускорение созревания клеток
7. высокая степень опухолевой прогрессии
8. метастазирование

Ответ _____

6. Укажите проявления атипизма злокачественных опухолей:

1. метастазирование
2. рецидивирование
3. инвазивный рост
4. экспансивный рост
5. уменьшение пролиферативного пула опухолевых клеток
6. торможение или блок созревания клеток
7. образование блокирующих антител
8. резкое ослабление контактного торможения клеток

Ответ _____

7. Какие изменения обмена веществ характерны для злокачественных опухолей?

1. усиление захвата глюкозы
2. ослабление анаэробного гликолиза
3. активация и качественные изменения синтеза белков
4. усиление захвата холестерина и высших жирных кислот
5. гипогидратация опухолевой ткани
6. отсутствие качественных изменений белкового обмена

7. активация обмена нуклеиновых кислот

Ответ _____

8. Каковы характерные изменения в системе иммунитета при злокачественных опухолях?

1. усиление фагоцитарной активности лейкоцитов
2. усиление размножения Т-киллеров
3. образование блокирующих антител
4. развитие иммунной толерантности к антигенам опухоли
5. иммунодепрессия
6. увеличение образования Т-супрессоров

Ответ _____

9. Какие факторы способствуют метастазированию опухолевых клеток?

1. высокий уровень контактного торможения
2. продукция опухолевыми клетками коллагеназы IV-го типа
3. усиление сил сцепления между клетками опухоли

4. снижение содержания Ca^{2+} и сиаловых кислот в цитоплазматической мембране
5. усиление экспрессии молекул HLA-комплекса
6. «заимствование» плазмиды макрофагов клетками опухоли

Ответ _____

10. Укажите возможные причины рецидивирования опухолей:

1. подавление факторов местного иммунитета
2. низкая активность антицеллюлярных механизмов противоопухолевой защиты организма
3. сохранение жизнеспособных клеток опухоли после её удаления или разрушения
4. проникновение фрагмента ДНК опухолевой клетки, содержащей активный онкоген, в геном нормальной клетки
5. проникновение фрагмента «опухолевой» РНК в нормальную клетку

Ответ _____

Тестовые задания Крок-1

1. Женщина 67 лет страдает раком желудка с метастазами в печень. Какая особенность опухолевых клеток обуславливает их способность к метастазированию?

- A. Биохимический атипизм
- B. Быстрый рост
- C. Автономность
- D. Антигенная анаплазия
- E. Инфильтративный рост

2. У больного обнаружено злокачественное новообразование языка. Каковы особенности этой опухоли, которые позволяют отнести её к злокачественной?

- A. Экспансивный характер роста
- B. Анаплазия
- C. Положительный эффект Пастера
- D. Увеличение количества митотических клеток
- E. Инфильтративный характер роста

3. Отсутствие в опухолевых клетках лимита Хейфлика было открыто при исследовании деления клеток в культуре ткани. Какой экспериментальный метод изучения опухолей был применен?

- A. Трансплантации
- B. Индукция радиацией
- C. Эксплантации
- D. Индукция химическими канцерогенами
- E. Индукция вирусами

4. У больного при операции обнаружили опухоль желудка в первичном очаге малигнизации (в пределах слизистой оболочки). Метастазы в лимфатических узлах и отдаленные метастазы отсутствуют. Какой этап развития патогенеза опухоли имеется в данном случае?

- A. Инициации
- B. Трансформации
- C. Промоции
- D. –
- E. Иммунного подавления опухоли

5. У больного с лейкозом резко увеличилось число бластных клеток в крови, появились лейкемоидные инфильтраты в печени. Указанные изменения обусловлены переходом моноклоновой стадии заболевания в поликлоновую. Какой стадии канцерогенеза соответствуют эти изменения?

- A. Прогрессии
- B. Инициации
- C. Трансформации
- D. Промоции
- E. Латентной

6. У больного хроническим миелолейкозом возникли признаки язвенно-некротического стоматита. При биопсии слизистой оболочки обнаружены лейкозные клетки. С каким звеном патогенеза опухоли связано поражения ротовой полости?

- A. Опухолевая прогрессия
- B. Мутационный механизм трансформации
- C. Эпигеномный механизм трансформации
- D. Промоция
- E. Инициация

7. У больного при операции обнаружили опухоль желудка с прорастанием слизистой, подслизистой и серозной оболочек. Обнаружены метастазы в перигастральные лимфоузлы, отдаленные метастазы отсутствуют. Определена 3 стадия (T3, N1, M0) развития опухоли. Какой этап развития патогенеза опухоли имеется в данном случае?

- A. Опухолевой прогрессии
- B. Промоции
- C. Превращения протоонкогена в онкоген
- D. Образования онкобелков
- E. Трансформации

8. Установлено, что при развитии гепатомы в ней часто прекращается синтез жёлчных кислот. О каком виде анаплазии это свидетельствует?

- A. Функциональной
- B. Энергетической
- C. Морфологической
- D. Биохимической
- E. Физико-химической

9. Установлено, что при развитии опухоли легких, в ней может происходить синтез глюкокортикоидов. Какой вариант опухолевой атипии имеет место в данном случае?

- A. Энергетическая
- B. Функциональная
- C. Морфологическая
- D. Биохимическая
- E. Физико-химическая

10. Эпидемиологическое исследование распространения опухолей выявило высокую корреляцию развития опухолей лёгких с та-

бакокурением. С действием какого химического канцерогена наиболее вероятно возникновение данного вида патологии?

- A. Ортоаминоазотолуола
- B. Афлатоксина
- C. Метилхолантрена
- D. 3,4-бензпирена
- E. Диэтилнитрозамина

11. Мужчина 58 лет страдает раком мочевого пузыря. В процессе трудовой деятельности имел контакт с канцерогенными веществами. Действие какого из ниже перечисленных канцерогенов наиболее вероятно в данном случае?

- A. 20-метилхолантрен
- B. β-нафтиламин
- C. Бензпирен
- D. Диметиламиноазобензол
- E. Ортоаминоазотолуол

12. Проводится медицинский осмотр работников цеха по производству анилиновых красителей. Наличие опухоли какой локализации может быть расценено как профессиональное заболевание вследствие контакта с бета-нафтиламином?

- A. Пищевода
- B. Печени
- C. Почек
- D. Мочевого пузыря
- E. Лёгких

13. Клиническое обследование больного позволило установить предварительный диагноз: рак печени. Наличие какого белка в сыворотке крови позволит подтвердить диагноз?

- A. Пропердина
- B. Парапротеина
- C. Альфа-фетопропротеина
- D. С-реактивного белка
- E. Гамма-глобулинов

14. У больного со злокачественной опухолью легких со временем определялось новообразование другой локализации. Следствием какого процесса будет это явление?

- A. Экспансивного роста
- B. Инфильтративного роста
- C. Метастазирование
- D. Анаплазии
- E. Метаплазии

15. Больной обратился с жалобами на

боли саднящего характера на верхнем небе, затрудненное глотание. В последнее время появилась общая слабость, потерял в весе. При обследовании был диагностирован рак слизистой оболочки рта с метастазами в лимфоузлы. Каков механизм развития кахексии у данного больного?

- A. Нарушение желудочной секреции
- B. Нарушение трофической функции нервной системы
- C. Нарушение функции эндокринной системы
- D. Усиление глюконеогенеза
- E. Снижение пластических и энергетических резервов

16. Женщине установлен диагноз: эрозия шейки матки, которая является предопухолевой патологией. Какой защитный механизм может предупредить развитие опухоли?

- A. Увеличение естественных киллеров (NK-клеток)
- B. Высокодозовая иммунологическая толерантность
- C. Увеличение активности лизосомальных ферментов
- D. Упрощение антигенного состава тканей
- E. Низкодозовая иммунологическая толерантность

Ф.И.О. студента	Дата	Балл	Подпись преподавателя

Тема: ГИПОКСИЯ

Актуальность темы. Гипоксия или кислородное голодание – типический патологический процесс, который возникает при разных заболеваниях и в значительной мере влияет на их развитие и завершение. Жизнь человека от его рождения и до смерти сопровождается явлениями гипоксии, поэтому не случайно изучение гипоксических состояний издавна привлекало к себе внимание многих исследователей.

Вследствие того, что кислородное голодание наблюдается при многих заболеваниях, то и в комплексе патогенетической терапии необходимо употреблять антигипоксические мероприятия, а это требует знания основных внешних проявлений кислородного голодания, сущности процессов, которые лежат в основе гипоксии, механизмов их развития и течения.

Общая цель – уметь охарактеризовать гипоксию как типический патологический процесс, оценивать функциональные расстройства в организме, объяснить основные механизмы повреждения и компенсации при кислородном голодании для того, чтобы выработать умение применять симптоматическое и патогенетическое лечение данной патологии на кафедрах клинического профиля.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Интерпретировать понятие «гипоксия», «гипоксемия», уметь классифицировать кислородное голодание по этиологии и патогенезу.
2. Обнаруживать основные проявления гипоксии и определять, какие реакции носят собственно-патологический, а какие защитно-приспособительный характер, объяснять механизмы их возникновения с целью обоснования симптоматической и патогенетической терапии гипоксических состояний.

Необходимые для реализации целей обучения базисные знания-навыки.

Уметь:

1. Охарактеризовать легочную вентиляцию, объяснить механизм ее изменения в соответствии с изменениями газового состава крови (каф. нормальной физиологии).
2. Интерпретировать кислородную емкость крови (каф. нормальной физиологии).
3. Оценивать данные результатов исследования частоты дыхания и результатов спектрометрического анализа крови на содержание метгемоглобина (каф. нормальной физиологии, каф. биохимии).

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Понятие «гипоксемия», «гипоксия».
2. Классификация кислородного голодания по этиологии и патогенезу.
3. Сущность и механизмы развития функциональных расстройств в организме при кислородном голодании.
4. Главные патогенетические механизмы развития каждой формы кислородного голодания.
5. Компенсаторные механизмы, которые препятствуют развитию кислородного голодания.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ ЗАНЯТИЯ

Название опыта: изучение влияния гипотермии на чувствительность организма к кислородному голоданию.

Объект опыта: белые мыши.

Оборудование и реактивы: стеклянные банки ёмкостью 200 мл, кристаллизатор для смеси воды со льдом, термометр, штативы, лёд, вода, пластилин.

Постановка опыта. Взять двух мышей и поместить их в отдельные банки (доступ воздуха свободный). Банку №1 поместить в смесь воды со льдом (температура 3-4°C), а банку №2 оставить при комнатной температуре.

Через 15 мин изучить исходное состояние обоих животных: поведение, реакцию на звук, окраску покровов, частоту дыхания. Затем одновременно герметизировать обе банки. Наблюдение вести до гибели животных. Результаты записывать в таблицу каждые 2-3 мин.

[illegible]

ВЫВОДЫ:

1. Причина гибели животных

2. Условие, влияющее на гипоксию

3. Механизмы влияния

[illegible]

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

ГИПОКСИЯ

Термин «**гипоксия**, (**hypoхiа**)» этимологически и содержательно трактуют двояко. В одних случаях за основу берут терминологический элемент **оху** как относящийся к кислороду – **охугенi-um** (кислород). В такой трактовке термин «**гипоксия**» определяют следующим образом:

Гипоксия – состояние, возникающее в результате недостаточного обеспечения тканей организма кислородом и/или нарушения его усвоения в ходе биологического окисления.

Синонимами понятия «**гипоксия**» в такой трактовке являются «кислородное голодание» и «кислородная недостаточность».

В других случаях терминологический элемент **оху** трактуют как относящийся к окислению (от англ. **oxydation** – окисление). В этом варианте термин «**гипоксия**» применяют в более широком смысле:

Гипоксия – типовой патологический процесс, развивающийся в результате недостаточности биологического окисления, приводящий к нарушению энергетического обеспечения функций и пластических процессов в организме.

Такая трактовка термина «**гипоксия**» означает абсолютную или относительную недостаточность уровня реального энергообеспечения по сравнению с уровнем функциональной активности и интенсивности пластических процессов в органе, ткани, организме. Это состояние приводит к нарушению жизнедеятельности организма в целом, расстройствам функций органов и тканей. Морфологические изменения в них имеют различный масштаб и степень, вплоть до гибели клеток и деструкции неклеточных структур.

Гипоксия (в любом варианте трактовки) нередко сочетается с **гипоксемией**.

Гипоксемия – (**hypoхaеmia**; греч. **hypo** – ниже, лат. **охуgenum** – кислород, греч. **haema** – кровь) – уменьшение по сравнению с должным уровнем напряжения и содержания O_2 в крови.

В связи с **разработкой проблемы гипоксии** в эксперименте (например, при работе с препаратами изолированных органов, фрагментов тканей или клеток) создают условия **аноксии** – отсутствия O_2 и, как правило, прекращения процессов биологического окисления – или **аноксемии** – отсутствия O_2 в крови, применяемой для перфузии отдельных органов, тканей, клеток или субклеточных структур. В целостном живом организме формирование этих состояний невозможно.

Гиперкапния (**hyperсарпnа**; греч. **hyper** – сверх, **сарпnos** – дым) – повышение напряжения углекислого газа в артериальной крови выше 50 мм рт.ст.

Гипокапния (**hуpсарпnа**; греч. **hypo** – ниже, греч. **сарпnos** – дым) – понижение напряжения углекислого газа в артериальной крови ниже 40 мм рт.ст.

Гипоксические состояния классифицируют с учётом различных критериев: этиологии, выраженности расстройств, скорости развития и длительности гипоксии и т.д.

КЛАССИФИКАЦИИ ГИПОКСИИ

По этиологии:

- ❖ Экзогенная или гипоксическая (нормо- и гипобарическая гипоксия);
- ❖ Эндогенная:
 - дыхательная (респираторная);
 - гемическая (кровяная);
 - тканевая (гистотоксическая);
 - перегрузочная.

По распространенности (*только для циркуляторной гипоксии*)

- Общая
- Местная

По степени тяжести:

- ❖ скрытая (выявляется только при нагрузке),
- ❖ компенсированная – гипоксии в состоянии покоя нет за счет напряжения систем доставки кислорода,
- ❖ выраженная – с явлениями декомпенсации (в покое – недостаточность кислорода в тканях),
- ❖ некомпенсированная – выраженные нарушения обменных процессов с явлениями интоксикации,
- ❖ терминальная – необратимая.

По критерию выраженности расстройств жизнедеятельности организма:

- ❖ лёгкую,
- ❖ среднюю (умеренную),
- ❖ тяжёлую,
- ❖ критическую (опасную для жизни, летальную).

По критериям скорости возникновения и длительности гипоксического состояния:

- ❖ Молниеносная (острейшая) гипоксия. Развивается в течение нескольких секунд. Как правило, через несколько десятков секунд (в пределах первой минуты) после действия причины гипоксии выявляется тяжёлое состояние пациента, нередко служащее причиной его смерти [(например, при разгерметизации летательных аппаратов на большой (более 9000-11000 м) высоте или в результате быстрой потери большого количества крови (например, при ранениях крупных артериальных сосудов или разрыве аневризмы их стенки)].
- ❖ Острая гипоксия. Развивается через несколько минут (как правило, в пределах первого часа) после воздействия причины гипоксии (например, в результате острой кровопотери или острой дыхательной недостаточности).
- ❖ Подострая гипоксия. Формируется в течение нескольких часов (но в пределах первых суток). Примерами такой разновидности могут быть гипоксические состояния, развивающиеся в результате попадания в организм метгемоглобинообразователей (нитратов, окислов азота, бензола), венозной кровопотери, медленно нарастающей дыхательной или сердечной недостаточности.
- ❖ Хроническая гипоксия. Развивается и/или длится более чем несколько суток (недели, месяцы, годы), напр., при хронической анемии, сердечной или дыхательной недостаточности.

Экзогенный тип гипоксии

К экзогенным типам гипоксии относят нормо- и гипобарическую гипоксию. Причина их развития: уменьшение парциального давления кислорода (pO_2) в воздухе, поступающем в организм.

- При нормальном барометрическом давлении говорят о **нормобарической** экзогенной гипоксии.
- При снижении барометрического давления экзогенную гипоксию называют **гипобарической**.

Нормобарическая экзогенная гипоксия

Причины нормобарической экзогенной гипоксии: ограничение поступления в организм кислорода с воздухом при нормальном барометрическом давлении. Такие условия наблюдаются при:

- ✓ Нахождении людей в небольшом и/или плохо вентилируемом пространстве (помещении, шахте, колодце, лифте).
- ✓ Нарушениях регенерации воздуха и/или подачи кислородной смеси для дыхания в летательных и глубинных аппаратах, автономных костюмах (космонавтов, лётчиков, водолазов, спасателей, пожарников).
- ✓ Несоблюдении методики ИВЛ.

Гипобарическая экзогенная гипоксия

Причины гипобарической экзогенной гипоксии: снижение барометрического давления при подъёме на высоту (более 3 000-3500 м, где pO_2 воздуха снижено примерно до 100 мм рт.ст.) или в барокамере. В этих условиях возможно развитие либо горной, либо высотной, либо декомпрессионной болезни.

- ✓ *Горная болезнь* наблюдается при подъёме в горы, где организм подвергается воздействию не только пониженного содержания кислорода в воздухе и пониженного барометрического давления, но также более или менее выраженной физической нагрузки, охлаждения, повышенной инсоляции и других факторов средне- и высокогорья.
- ✓ *Высотная болезнь* развивается у людей, поднятых на большую высоту в открытых летательных аппаратах, на креслах-подъёмниках, а также при снижении давления в барокамере. В этих случаях на организм действуют в основном сниженные pO_2 во вдыхаемом воздухе и барометрическое давление.
- ✓ *Декомпрессионная болезнь* наблюдается при резком снижении барометрического давления (например, в результате разгерметизации летательных аппаратов на высоте более 10000-11000 м). При этом формируется опасное для жизни состояние, отличающееся от горной и высотной болезни острым или даже молниеносным течением.

К основным звеньям патогенеза экзогенной гипоксии (независимо от её причины) относятся артериальная гипоксемия, гипокапния, газовый алкалоз, сменяющийся ацидозом; артериальная гипотензия, сочетающаяся с гипоперфузией органов и тканей.

- Снижение напряжения кислорода в плазме артериальной крови (артериальная гипоксемия) – инициальное и главное звено экзогенной гипоксии. Гипоксемия ведёт к уменьшению насыщения кислородом Hb, общего содержания кислорода в крови и как следствие – к нарушениям газообмена и метаболизма в тканях.
- Снижение напряжения в крови углекислого газа (гипокапния). Она возникает в результате компенсаторной гипервентиляции лёгких (в связи с гипоксемией).
- Газовый алкалоз является результатом гипокапнии.

Вместе с тем следует помнить, что при наличии во вдыхаемом воздухе высокого содержания углекислого газа (например, при дыхании в замкнутом пространстве или в производственных условиях) экзогенная гипоксемия может сочетаться с гиперкапнией и ацидозом. Умеренная гиперкапния (в отличие от гипокапнии) не усугубляет влияний экзогенной гипоксии, а напротив, способствует увеличению кровообращения в сосудах мозга и сердца. Однако значительное увеличение pCO_2 в крови приводит к ацидозу, дисбалансу ионов в клетках и биологических жидкостях, гипоксемии, снижению сродства Hb к кислороду и ряду других патогенных эффектов.

Снижение системного АД (артериальная гипотензия), сочетающееся с гипоперфузией тканей, в значительной мере является следствием гипокапнии. CO_2 относится к числу основных факторов регуляции тонуса сосудов мозга. Значительное снижение $PaCO_2$ является сигналом к сужению просвета артериол мозга, сердца и уменьшения их кровоснабжения. Эти изменения служат причиной существенных расстройств жизнедеятельности организма, включая развитие обморока и коронарной недостаточности (проявляющейся стенокардией, а иногда – инфарктом миокарда).

Параллельно с указанными отклонениями выявляются нарушения ионного баланса как в клетках, так и в биологических жидкостях: межклеточной, плазме крови (гипернатриемия, гипокалиемия и гипокальциемия), лимфе, ликворе. Описанные выше отклонения могут быть уменьшены или устранены путём добавления к вдыхаемому воздуху необходимого (расчётного) количества углекислого газа.

Эндогенный тип гипоксии

Эндогенные гипоксические состояния в большинстве случаев являются результатом патологических процессов и болезней, приводящих к недостаточному транспорту к органам O_2 , субстратов обмена веществ и/или использования их тканями. Гипоксия различной выраженности и

длительности может также развиваться в результате резкого увеличения потребности организма в энергии в связи со значительно возросшими нагрузками (например, при резком повышении физической нагрузки). При этом даже максимальная активация кислородтранспортных и энергопродуцирующих систем не способна ликвидировать энергодефицита (перегрузочная гипоксия).

Дыхательная гипоксия

Причина дыхательной (респираторной) гипоксии – недостаточность газообмена в лёгких – дыхательная недостаточность.

Патогенез дыхательной гипоксии. Развитие дыхательной недостаточности может быть обусловлено 1) альвеолярной гиповентиляцией, 2) сниженной перфузией кровью лёгких, 3) нарушением диффузии кислорода через аэрогематический барьер, 4) диссоциацией вентиляционно-перфузионного соотношения. Независимо от происхождения дыхательной гипоксии инициальным патогенетическим звеном является артериальная гипоксемия, обычно сочетающаяся с гиперкапнией и ацидозом.

Альвеолярная гиповентиляция характеризуется тем, что объём вентиляции лёгких за единицу времени ниже потребности организма в газообмене за то же самое время. Такое состояние является результатом нарушения биомеханических свойств дыхательного аппарата и расстройства регуляции вентиляции лёгких.

Нарушения биомеханики дыхания могут быть *обструктивными* и *рестриктивными*.

- ✓ Причины нарушений обструктивного типа: отёк стенок бронхов и бронхиол, опухоли, инородные тела в просвете воздухоносных путей.
- ✓ Причины нарушений рестриктивного типа (вследствие снижения эластических свойств лёгких и их растяжимости): обширные пневмонии, ателектазы, отёк и пневмосклероз лёгких, пневмоили гемоторакс, ригидность костно-хрящевых аппаратов грудной клетки, значительный объём экссудата в плевральной полости.

Расстройства механизмов регуляции дыхания. Причины расстройств: прямое действие повреждающих факторов на нейроны дыхательного центра (например, кровоизлияние, опухоль, отёк, воспаление в продолговатом мозге или области моста) и рефлекторные влияния в виде:

- ✓ дефицита афферентации, возбуждающей нейроны дыхательного центра (например, при отравлении наркотиками);
- ✓ избытка возбуждающей импульсации, приводящей к частому поверхностному дыханию (например, при стрессе, неврозах, энцефалитах);
- ✓ избытка тормозной афферентации (напр., при раздражении слизистой оболочки носовых ходов и трахеи химическими веществами или механически, при острых трахеитах и бронхитах).

Снижение перфузии лёгких кровью. Причины:

- ✓ Уменьшение ОЦК (гиповолемия).
- ✓ Недостаточность сократительной функции сердца.
- ✓ Увеличение сопротивления току крови в сосудистом русле лёгких (пре- и/или посткапиллярная гипертензия).
- ✓ Повышение давления воздуха в альвеолах и/или дыхательных путях.
- ✓ Открытие артериовенозных анастомозов и сброс крови по внутри- и внелёгочным шунтам справа налево, минуя капилляры альвеол.

Нарушение диффузии кислорода через аэрогематический барьер. Причины:

- ✓ Утолщение и/или уплотнение компонентов альвеолокапиллярной мембраны. Это ведёт к более или менее выраженному альвеолокапиллярному разобщению газовой среды альвеол и крови капилляров. Такой феномен наблюдается при интерстициальном отёке лёгких, диффузном фиброзе интерстиция лёгких (например, при фиброзирующем альвеолите), пневмокониозах (состояниях, характеризующихся очаговой и диффузной гиперпродукцией соединительной ткани в лёгких, например при силикозе, асбестозе, саркоидозе).

Диссоциация вентиляционно-перфузионного соотношения. Причины:

- ✓ Нарушение проходимости бронхов и/или бронхиол.
- ✓ Снижение растяжимости альвеол.
- ✓ Локальное снижение кровотока в лёгких.

Такие изменения наблюдаются, например, при бронхоспазме и пневмосклерозе различного генеза, эмфиземе лёгких, эмболии или тромбозе ветвей их сосудистого русла. Это приводит к тому, что какие-то регионы лёгких нормально вентилируются, но недостаточно перфузируются кровью, какие-то, напротив, хорошо кровоснабжаются, но недостаточно вентилируются. В связи с этим в крови, оттекающей от лёгких, выявляется гипоксемия.

Изменения газового состава и рН крови при дыхательном типе гипоксии:

- Снижение PaO_2 и PvO_2 (артериальная и венозная гипоксемия).
- Как правило, увеличение $PaCO_2$ (гиперкапния).
- Ацидоз (на раннем этапе острой дыхательной недостаточности – газовый, а затем и негазовый).
- Снижение показателей SaO_2 и SvO_2 (насыщения Hb соответственно артериальной и венозной крови).

Гемическая гипоксия

Причина кровяной (гемической) гипоксии: снижение эффективной кислородной ёмкости крови и, следовательно, её транспортирующей O_2 функции.

Hb является оптимальным переносчиком O_2 . Транспорт O_2 от лёгких к тканям почти полностью осуществляется при участии Hb. Наибольшее количество O_2 , которое способен переносить Hb, равно 1,39 мл газообразного O_2 на 1 г Hb. Реально транспортная способность Hb определяется количеством O_2 , связанного с Hb, и количеством O_2 , отданного тканям. При насыщении Hb O_2 в среднем на 96% кислородная ёмкость артериальной крови (VaO_2) достигает примерно 20% (объёмных). В венозной крови этот показатель приближается к 14 % (объёмным). Следовательно, артериовенозная разница по O_2 составляет 6%.

Патогенез гемической гипоксии. Главными звеньями механизма снижения кислородной ёмкости крови являются уменьшение содержания Hb в единице объёма крови (и, как правило, в организме в целом) и нарушения транспортных свойств Hb. В целом гемический тип гипоксии характеризуется снижением способности Hb эритроцитов связывать O_2 (в капиллярах лёгких), транспортировать и отдавать оптимальное количество его в тканях. При этом реальная кислородная ёмкость крови может снижаться до 5-10 % (объёмных).

❖ Уменьшение содержания Hb в единице объёма крови.

Ведущее к гипоксии уменьшение содержания Hb в единице объёма крови и в организме в целом наблюдается при:

- ✓ весьма существенном уменьшении числа эритроцитов и/или
- ✓ снижении содержания Hb (иногда до 40-60 г/л), т.е. при выраженных анемиях.

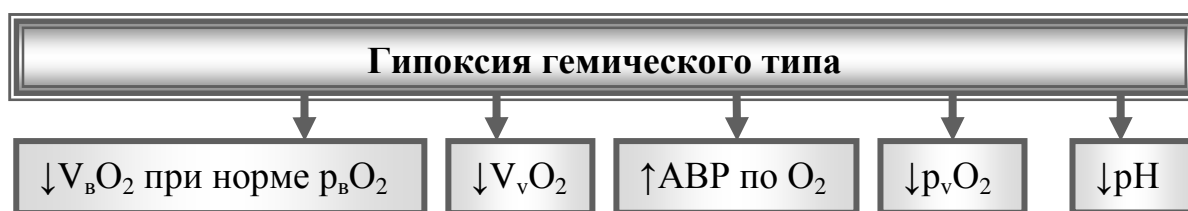
❖ Нарушения транспортных свойств Hb

Нарушения транспортных свойств Hb обусловлены изменением его способности к оксигенации в крови капилляров альвеол и дезоксигенации в капиллярах тканей. Эти изменения (гемоглобинопатии) могут быть **наследуемыми** или **приобретёнными**.

- ✓ Наследуемые гемоглобинопатии. Причиной наследуемого снижения свойства Hb транспортировать O_2 к тканям чаще всего являются мутации генов, сопровождающиеся нарушением аминокислотного состава глобинов. Существует множество наследственных гемоглобинопатий. Так, в каталоге OMIM наследственных болезней человека зарегистрировано не менее 700 аллелей глобинов.
- ✓ Приобретённые гемоглобинопатии. Причиной приобретённых гемоглобинопатий чаще всего является повышенное содержание в крови метгемоглобинообразователей, окиси углерода, карбиламингемоглобина, нитроксигемоглобина.

- ✓ Метгемоглобинообразователи – группа веществ, обуславливающих переход иона железа из закисной формы (Fe^{2+}) в окисную (Fe^{3+}). Последняя форма обычно находится в связи с OH^- . К метгемоглобинообразователям относятся нитраты, нитриты, хиноны, соединения хлорноватистой кислоты, некоторые лекарственные средства (сульфаниламиды, фенацетин, амидопирин), эндогенные перекисные соединения. Образование метгемоглобина (MetHb) – обратимый процесс. Устранение метгемоглобинообразователя из организма сопровождается переходом (в течение нескольких часов) железа Hb в закисную форму. Участвующая в этом процессе молочная кислота дегидрируется в пировиноградную. MetHb не способен переносить O_2 . В связи с этим кислородная ёмкость крови снижается. Учитывая, что MetHb имеет тёмно-коричневую окраску, кровь и ткани организма также приобретают соответствующий оттенок.
- ✓ Окись углерода (CO) обладает высоким сродством (почти в 300 раз больше по сравнению с кислородом) к Hb. Окись углерода содержится в достаточно высокой концентрации в выхлопных газах двигателей внутреннего сгорания, работающих на бензине или керосине; в бытовом газе; в составе многих газов, образующихся в литейном производстве; при обжиге кирпича; при получении ацетона, метанола, аммиака и ряда других веществ. При взаимодействии CO с Hb образуется карбоксигемоглобин (HbCO), теряющий способность транспортировать O_2 к тканям. Количество образующегося HbCO прямо пропорционально p_{CO} и обратно пропорционально p_{O_2} в воздухе. Выраженные нарушения жизнедеятельности организма развиваются при увеличении содержания HbCO в крови до 50% (от общей концентрации Hb). Повышение его уровня до 70-75% приводит к выраженной гипоксемии и смерти. Устранение CO из вдыхаемого воздуха обуславливает диссоциацию HbCO , но этот процесс протекает медленно и занимает несколько часов. HbCO имеет ярко-красный цвет. В связи с этим, при его избыточном образовании в организме кожа и слизистые оболочки становятся красными.
- ✓ Другие соединения Hb (например, карбиламингемоглобин, нитроксигемоглобин), образующиеся под влиянием сильных окислителей, также снижают транспортную способность Hb и вызывают развитие гемической гипоксии.
- ✓ Образование и диссоциация HbO_2 во многом зависят от физико-химических свойств плазмы крови. Изменения pH, осмотического давления, реологических свойств снижают транспортные свойства Hb и способность HbO_2 отдавать O_2 тканям.

Изменения газового состава и pH крови при гемической гипоксии представлены на рисунке.



- Снижение объёмного содержания O_2 в артериальной крови ($V_{a\text{O}_2}$ в норме равно 19,5-21 объёмных %).
- Нормальное (!) парциальное напряжение O_2 в артериальной крови.
- Снижение $p_{v\text{O}_2}$ (венозная гипоксемия).
- Уменьшение $V_{v\text{O}_2}$.
- Негазовый ацидоз.
- Снижение артериовенозной разницы по O_2 .

Циркуляторная гипоксия

Причина сердечно-сосудистой (циркуляторной, гемодинамической) гипоксии: недостаточность кровоснабжения тканей и органов.

Патогенез. Недостаточность кровоснабжения формируется на основе гиповолемии, сердечной недостаточности, снижения тонуса стенок сосудов, расстройств микроциркуляции, нарушений диффузии O_2 из капиллярной крови к клеткам.

- ❖ Гиповолемия – уменьшение общего объема крови в сосудистом русле и полостях сердца. Это один из важных механизмов развития недостаточности кровообращения и циркуляторной гипоксии. Причины гиповолемии: большая кровопотеря, гипогидратация организма (например, при хронических поносах, ожоговой болезни, массивном длительном потоотделении).
- ❖ Сердечная недостаточность проявляется снижением выброса крови из желудочков сердца и как следствие – уменьшением ОЦК. Причины:
 - ✓ Прямое повреждение миокарда (например, кардиотропными токсинами, при его инфаркте, диффузном кардиосклерозе).
 - ✓ Перегрузка миокарда (например, увеличенной массой крови или повышенным сосудистым сопротивлением её току).
 - ✓ Нарушение диастолического расслабления сердца (например, при его сдавлении – тампонаде экссудатом или кровью, накопившимися в полости перикарда).
- ❖ Снижение тонуса стенок сосудов (как артериальных, так и венозных) Это приводит к увеличению ёмкости сосудистого русла и уменьшению ОЦК. Причины:
 - ✓ Снижение адренергических влияний на стенки сосудов (например, надпочечниковая недостаточность, повреждение нейронов сосудодвигательного центра).
 - ✓ Доминирование холинергических воздействий (например, при невротических состояниях, на торпидной стадии шока, при отклонениях показателей электролитного баланса и КЩР).
 - ✓ Дефицит минералокортикоидов в организме.Гипотония стенок сосудов любого происхождения обуславливает снижение артериального и перфузионного давления, а также объема кровотока в сосудах тканей и органов.
- ❖ Расстройства микроциркуляции
- ❖ Нарушение диффузии O_2 через стенку микрососудов, и межклеточной жидкости, через плазмолемму и цитозоль к митохондриям. В конечном счёте, это приводит к дефициту O_2 в матриксе митохондрий и, следовательно, к снижению интенсивности тканевого дыхания. Причины:
 - ✓ Уплотнение стенок микрососудов (например, при дистрофиях их стенок, васкулитах, артериолосклерозе, интерстициальном отёке, микседеме).
 - ✓ Мембранопатии клеток (например, при активации липопероксидного процесса, клеточных дистрофиях, опухолевом росте).

Циркуляторная гипоксия часто является результатом комбинации указанных выше механизмов (например, при коллапсе, шоке, надпочечниковой недостаточности и гиперкортицизме различного генеза, артериальной гипер- и гипотензии).

Виды циркуляторной гипоксии.

Важной особенностью гипоксии циркуляторного типа является возможность развития локальной и системной её форм.

- ❖ *Локальная гипоксия.* Причины:
 - ✓ Местные расстройства кровообращения (венозная гиперемия, ишемия, стаз).
 - ✓ Регионарные нарушения диффузии O_2 из крови к клеткам и их митохондриям.
- ❖ *Системная гипоксия.* Причины: гиповолемия, сердечная недостаточность, генерализованные формы снижения тонуса сосудов.

Изменения газового состава и рН крови при гипоксии циркуляторного типа.

- Снижение PvO_2 (венозная гипоксемия).
- Нормальное (как правило) PaO_2 .
- Увеличение артериовенозной разницы по O_2 (за исключением вариантов с масштабным сбросом крови по артериовенозным шунтам, минуя капиллярную сеть).

- Негазовый ацидоз.
- Снижение SvO_2 (исключение – гипоксия при артериовенозном шунтировании).

Тканевая гипоксия

Причины тканевой гипоксии: факторы, снижающие эффективность утилизации кислорода клетками тканей и/или сопряжения окисления и фосфорилирования.

Патогенез тканевой гипоксии

❖ **Снижение эффективности усвоения O_2** клетками наиболее часто является результатом ингибирования активности ферментов биологического окисления, значительного изменения физико-химических параметров в тканях, торможения синтеза ферментов биологического окисления и повреждения мембран клеток.

- Подавление активности ферментов биологического окисления наблюдается при: специфическом ингибировании ферментов. Примером могут служить ионы циана (CN^-), препятствующие окислению цитохрома. В результате блокируется восстановление железа дыхательного фермента и транспорта кислорода к цитохрому. При этом реакции тканевого дыхания, активируемые другими агентами (не содержащими железа), не ингибируются. Однако эффективность этих реакций весьма мала и не предотвращает развития гипоксии и нарушений жизнедеятельности.

Аналогичные последствия вызывает блокада активных **центров ферментов тканевого дыхания** антимицином А, соединениями, содержащими сульфид-ион S^{2-} , и некоторыми другими веществами.

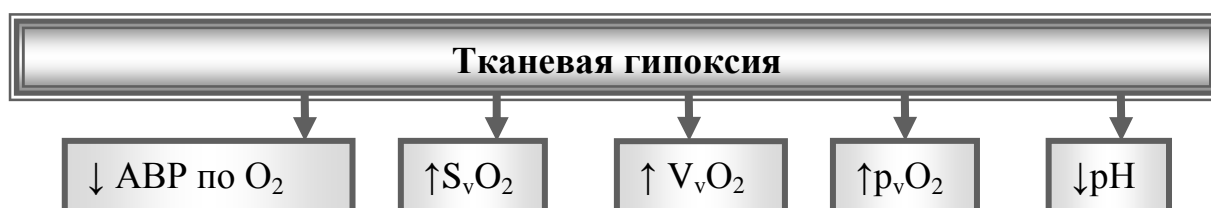
- ✓ Неспецифическом ингибировании ферментов биологического окисления ионами металлов (Ag_2^+ , Hg^{2+} , Cu^{2+}). При этом указанные металлы обратимо взаимодействуют с SH-группами фермента с образованием его неактивной меркаптоидной формы.
- ✓ Конкурентном ингибировании ферментов биологического окисления. Оно заключается в блокировании активного центра фермента веществом, имеющим структурную аналогию с естественным субстратом реакции. Эффект конкурентного ингибирования фермента может быть устранён или снижен при возрастании содержания в клетке истинного субстрата. В роли конкурентных ингибиторов могут выступать оксалат и малонат, блокирующие взаимодействие сукцината с сукцинатдегидрогеназой в цикле трикарбоновых кислот; фторлимонная кислота, конкурирующая за активный центр аконитазы с цитратом.
- Изменения физико-химических параметров в тканях (температуры, электролитного состава, pH, фазового состояния мембранных компонентов) в более или менее выраженной мере снижают эффективность биологического окисления. Отклонение от нормы указанных и других параметров наблюдается при многих болезнях и патологических состояниях: гипертермиях и гипотермиях, недостаточности различных органов (сердца, почек, печени), анемиях и ряде других.
- Торможение синтеза ферментов биологического окисления может наблюдаться при общем или частичном (особенно белковом) голодании; при большинстве гипо- и авитаминозов; нарушении обмена минеральных веществ, необходимых для синтеза ферментов.
- Повреждение мембран. В наибольшей мере это относится к мембранам митохондрий. Повреждение и деструкция мембран являются результатом:
 - ✓ Чрезмерной интенсификации свободнорадикальных и липопероксидных процессов.
 - ✓ Активации гидролаз лизосом.
 - ✓ Детергентного действия избытка амфифильных соединений.
 - ✓ Перерастяжения и разрыва набухших клеток и их митохондрий.

Указанные механизмы повреждения клеточных мембран реализуются при многих патологических процессах и болезнях неинфекционного и инфекционного генеза, сопровождающихся

расстройствами дыхания, кровообращения, питания, развитием иммунопатологических реакций и ряда других состояний. Важно, что выраженная гипоксия любого типа сама по себе активирует многие механизмы, приводящие к повреждению мембран и ферментов клеток с развитием тканевой гипоксии.

Изменения газового состава и pH крови при тканевой гипоксии представлены на рисунке.

- Увеличение парциального напряжения O_2 в венозной крови.
- Повышение сатурации Hb кислородом в венозной крови.
- Увеличение объёмного содержания O_2 в венозной крови.
- Нормальный диапазон pO_2 , SO_2 и VO_2 в артериальной крови (в типичных случаях).
- Уменьшение артериовенозной разницы по O_2 (исключение – тканевая гипоксия, развившаяся при действии разобщителей окисления и фосфорилирования).
- Негазовый ацидоз.



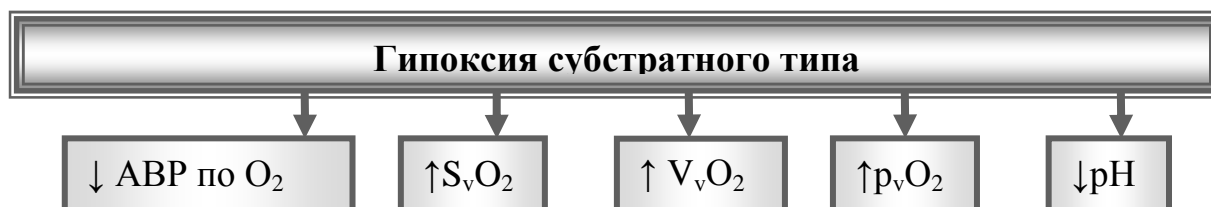
Субстратный тип гипоксии

Причина субстратной гипоксии: дефицит в клетках субстратов биологического окисления. В клинической практике речь чаще всего идёт о глюкозе. При этом доставка к клеткам O_2 существенно не нарушена.

Патогенез субстратной гипоксии заключается в прогрессирующем торможении биологического окисления. В связи с этим в клетках быстро снижаются уровень АТФ и креатинфосфата, величина мембранного потенциала. Изменяются и другие электрофизиологические показатели, нарушаются различные пути метаболизма и пластические процессы.

Изменения газового состава и pH крови при субстратной гипоксии.

- Увеличение парциального напряжения кислорода в венозной крови.
- Повышение сатурации кислородом Hb эритроцитов венозной крови.
- Возрастание объёмного содержания кислорода в венозной крови.
- Уменьшение артерио-венозной разницы по кислороду.
- Нормальные значения PaO_2 , SaO_2 , VaO_2 .
- Ацидоз, развивающийся в **результате нарушений обмена веществ**, гемодинамики, внешнего дыхания и других изменений, обусловленных болезнью или патологическим процессом, вызвавшим гипоксию субстратного типа. Например, при сахарном диабете – дефицит глюкозы в клетках, в организме накапливаются кетоновые тела, лактат, пируват (в связи с нарушением липидного и углеводного обмена), что приводит к метаболическому ацидозу.



Перегрузочная гипоксия

Причина перегрузочной гипоксии: значительное и/или длительное увеличение функции тканей, органов или их систем. При этом интенсификация доставки к ним O_2 и субстратов метаболизма, обмена веществ, реакций сопряжения окисления и фосфорилирования не способны устранить дефицит макроэргических соединений, развившийся в результате гиперфункции клетки.

Патогенез перегрузочной гипоксии. Чрезмерная по уровню и/или длительности нагрузка на мышцу (скелетную или сердца) обуславливает:

- ❖ Относительную (по сравнению с требуемым при данном уровне функции) недостаточность кровоснабжения мышцы.
- ❖ Дефицит O_2 в миоцитах, что вызывает недостаточность процессов биологического окисления.

Изменения газового состава и pH крови при перегрузочной гипоксии.

- Снижение парциального напряжения кислорода в венозной крови (венозная гипоксемия), оттекающей от гиперфункционирующей мышцы.
- Уменьшение степени сатурации Hb эритроцитов в венозной крови.
- Увеличение артериовенозной разницы по кислороду.
- Увеличение парциального напряжения углекислого газа (гиперкапния) в венозной крови, что является результатом активированного метаболизма в ткани мышцы.
- Ацидоз в пробах крови, взятой из вены гиперфункционирующей мышцы.

Смешанная гипоксия

Смешанный тип гипоксии является результатом сочетания нескольких гипоксий.

Причины смешанной гипоксии:

- ❖ **Факторы, нарушающие два и более механизма** доставки и использования O_2 и субстратов метаболизма в процессе биологического окисления. Примером могут служить наркотические вещества, способные в высоких дозах угнетать функцию сердца, нейронов дыхательного центра и активность ферментов тканевого дыхания. В результате развивается смешанная гипоксия гемодинамического, дыхательного и тканевого типов.
- ❖ **Последовательное влияние факторов**, ведущих к повреждению процессов биологического окисления. Например, острая массивная потеря крови приводит к гемической гипоксии. Снижение притока крови к сердцу ведёт к уменьшению выброса крови, расстройствам гемодинамики, в том числе коронарного и мозгового кровотока. Ишемия ткани мозга может обусловить расстройство функции дыхательного центра и вызвать респираторный тип гипоксии. Взаимное потенцирование нарушений гемодинамики и внешнего дыхания приводит к значительному дефициту в тканях O_2 и субстратов метаболизма, к грубым повреждениям мембран клеток, а также ферментов биологического окисления и как следствие – к гипоксии тканевого типа.

Патогенез гипоксии смешанного типа включает звенья механизмов развития разных типов гипоксии. Изменения газового состава и pH крови при смешанной гипоксии определяются доминирующими расстройствами механизмов транспорта и утилизации O_2 , субстратов обмена веществ, а также процессов биологического окисления в разных тканях. Характер изменений при этом может быть разным и весьма динамичным.

Адаптивные реакции организма при гипоксии

Действие на организм фактора, вызывающего гипоксию любого типа, сопровождается включением взаимосвязанных процессов двух категорий: обуславливающих развитие гипоксии обеспечивающих адаптацию организма к гипоксии и направленных на поддержание гомеостаза в данных условиях.

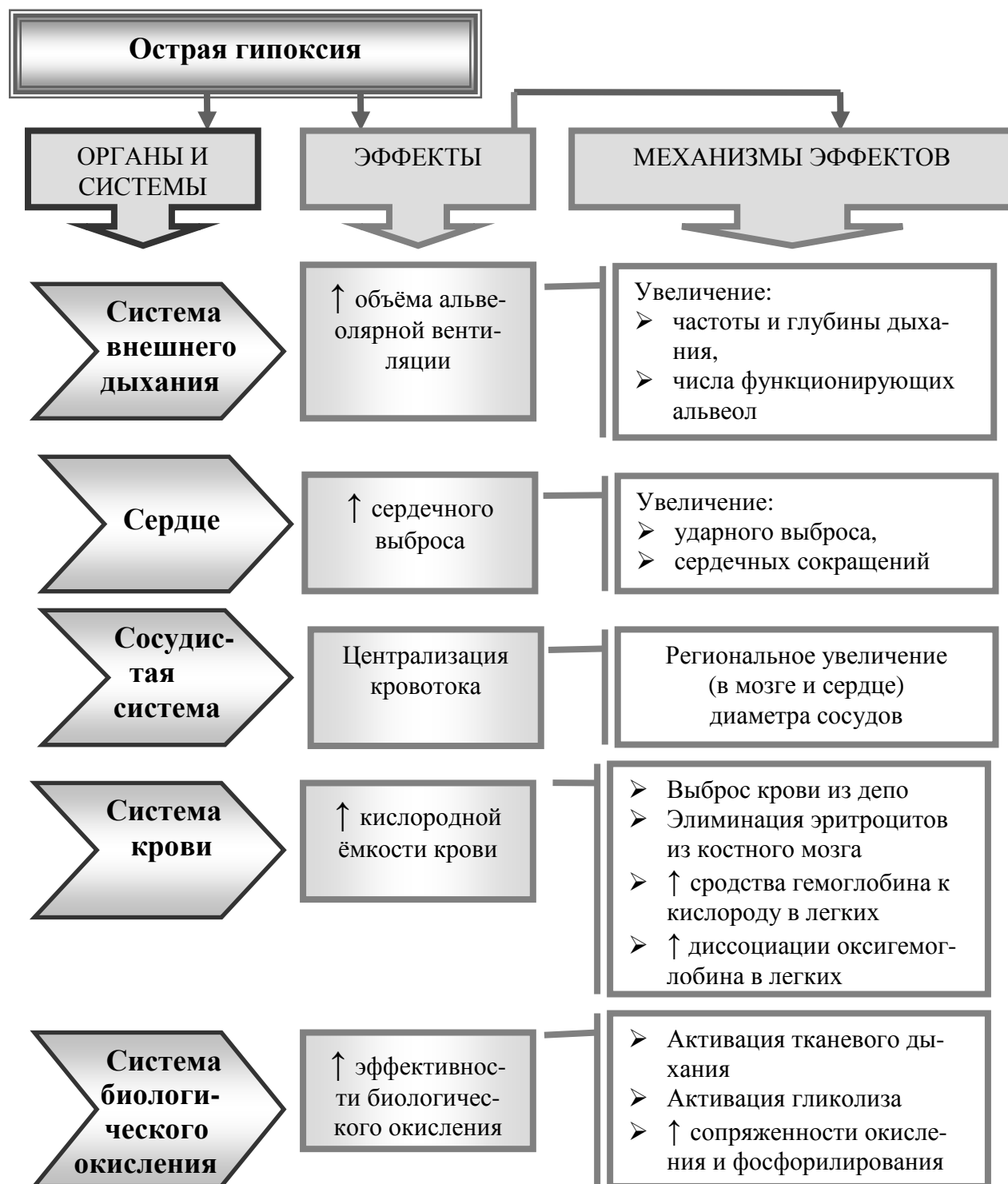
Общая характеристика адаптации к гипоксии

При действии даже умеренной гипоксии сразу формируется поведенческая реакция, направленная на поиск среды существования, оптимально обеспечивающей уровень биологического окисления. Человек может направленно менять условия жизнедеятельности с целью устранения состояния гипоксии. **Возникшая гипоксия** служит системообразующим фактором: в организме формируется динамичная функциональная система по достижению и поддержанию оптимального уровня биологического окисления в клетках. Система реализует свои эффекты за счёт активации доставки O_2 и субстратов метаболизма к тканям и включения их в реакции биологического окис-

ления. В структуру системы входят лёгкие, сердце, сосудистая система, кровь, системы биологического окисления и регуляторные системы.

Условно адаптивные реакции подразделены на две группы: *экстренной адаптации* и *долговременной адаптации*.

Механизмы экстренной адаптации к гипоксии рассмотрены на рисунке.

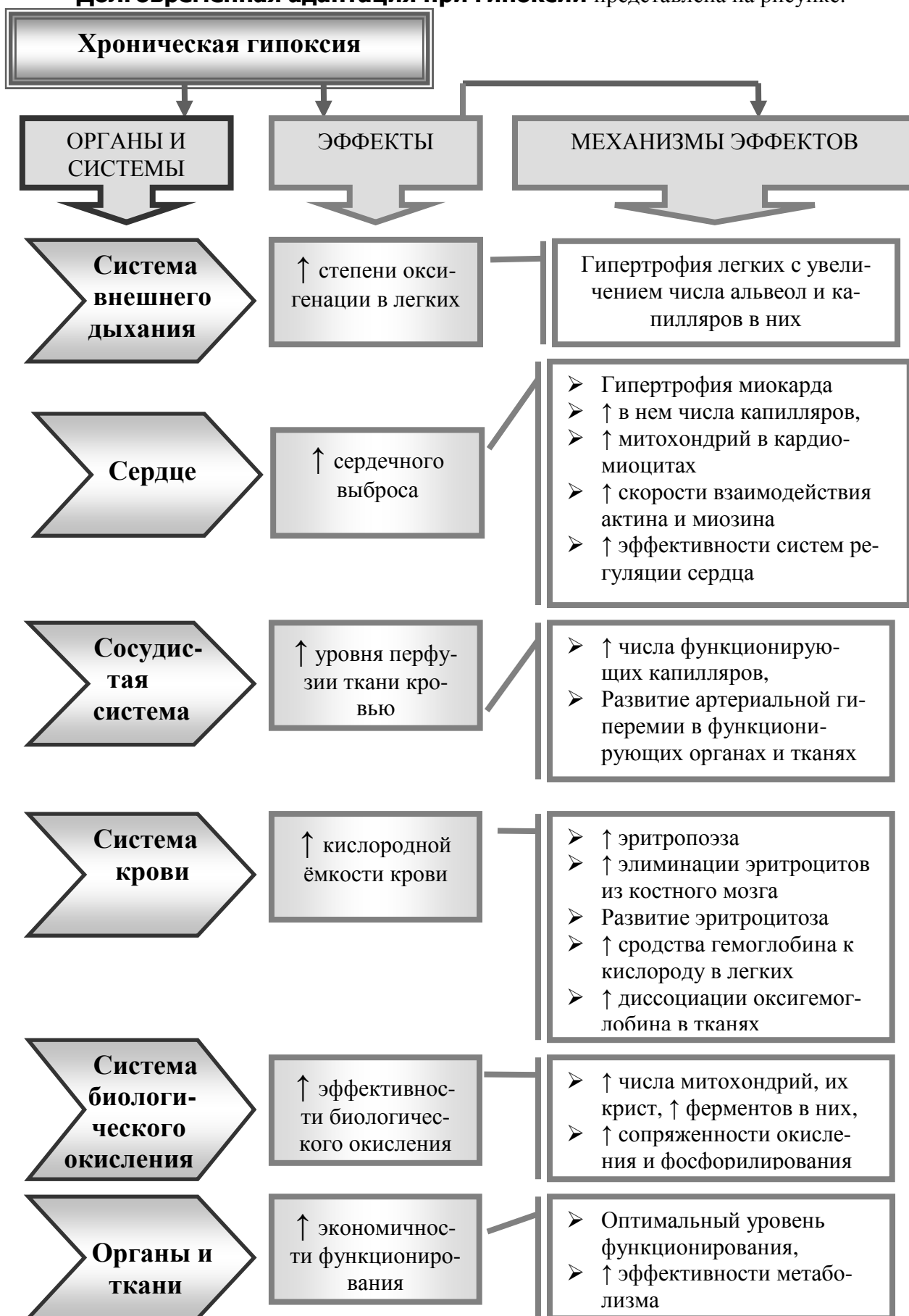


Причина активации механизмов срочной адаптации организма к гипоксии: недостаточность биологического окисления. Как следствие в тканях снижается содержание АТФ, необходимой для обеспечения оптимальной жизнедеятельности.

Ключевой фактор процесса экстренной адаптации организма к гипоксии – активация механизмов транспорта O_2 и субстратов обмена веществ к тканям и органам. Эти механизмы преду-

ществуют в каждом организме. В связи с этим они активируются сразу (экстренно, срочно) при возникновении гипоксии и снижении эффективности биологического окисления.

Долговременная адаптация при гипоксии представлена на рисунке.



Причина включения механизмов долговременной адаптации к гипоксии: повторная или продолжающаяся недостаточность биологического окисления умеренной выраженности.

Условия включения механизмов долговременной адаптации к гипоксии:

- ❖ Повторное или длительно продолжающееся воздействие умеренной гипоксии, вызывающее многократную активацию срочных механизмов адаптации.
- ❖ Выраженность умеренной гипоксии.
- ❖ Оптимальное состояние жизнедеятельности организма. Это позволяет развить механизмы срочной адаптации и закрепить структурно-функциональные изменения, лежащие в основе долговременной адаптации к гипоксии.

Механизмы долговременной адаптации к гипоксии представлены на рисунке.

Расстройства при гипоксии

Характер, динамика и степень изменений жизнедеятельности **организма зависят от ряда факторов:** типа гипоксии, её степени, скорости развития, а также от состояния реактивности организма.

Острейшая (молниеносная) тяжёлая гипоксия приводит к быстрой потере сознания, подавлению функций организма и его гибели. Такая картина наблюдается, например, при вдыхании газовых смесей, не содержащих кислорода или содержащих его в малых количествах.

Хроническая (постоянная или прерывистая) умеренная гипоксия сопровождается, как правило, адаптацией организма к гипоксии.

Резистентность органов к гипоксии

При гипоксии нарушения функций органов и тканей выражены в разной мере. Это определяется различной резистентностью органов к гипоксии, а также скоростью её развития, степенью и длительностью её воздействия на организм.

Резистентность органов к гипоксии

- *Наибольшая устойчивость к гипоксии* у костей, хрящей, сухожилий, связок. Даже в условиях тяжёлой гипоксии в них не обнаруживается значительных морфологических отклонений.
- *В скелетной мускулатуре изменения структуры миофибрилл*, а также их сократимости выявляются через 100-120 мин, а в миокарде – уже через 15-20 мин.
- *В почках и печени морфологические отклонения* и расстройства функций обнаруживаются обычно через 20-30 мин после начала гипоксии.
- *Наименьшей резистентностью к гипоксии* обладает ткань НС. При этом различные её структуры по-разному устойчивы к гипоксии одинаковой степени и длительности.

Резистентность нервных клеток уменьшается в следующем порядке: периферические нервные узлы → спинной мозг → продолговатый мозг → гиппокамп → мозжечок → кора больших полушарий. Прекращение оксигенации коры мозга вызывает значительные структурные и функциональные изменения в ней уже через 2-3 мин, в продолговатом мозге через 8-12 мин, а в ганглиях вегетативной нервной системы через 50-60 мин.

Отсюда следует, что последствия гипоксии для организма в целом определяются степенью повреждения нейронов коры больших полушарий и временем их развития.

Проявления расстройств функций органов и тканей при гипоксии представлены на рисунке.

Расстройства обмена веществ при гипоксии

Расстройства обмена веществ при гипоксии являются одним из ранних проявлений гипоксии.

- ❖ Содержание АТФ и креатинфосфата при гипоксии любого типа прогрессирующе снижается вследствие подавления процессов биологического окисления (особенно – аэробных) и сопряжения их с фосфорилированием.
- ❖ Содержание АДФ, АМФ и креатина нарастает вследствие нарушения их фосфорилирования.



- ❖ Концентрация неорганического фосфата в тканях увеличивается. *Причины:*
 - ✓ Повышенный гидролиз АТФ, АДФ, АМФ и креатинфосфата.
 - ✓ Подавление реакций окислительного фосфорилирования.
 - ❖ Процессы тканевого дыхания в клетках подавлены вследствие дефицита O_2 , недостатка субстратов обмена веществ, подавление активности ферментов тканевого дыхания.
 - ❖ Гликолиз на начальном этапе гипоксии активируется. *Причины:*
 - ✓ Дефицит АТФ и снижение его ингибирующего влияния на ключевые ферменты гликолиза.
 - ✓ Активация гликолитических ферментов продуктами гидролиза АТФ: АДФ и АМФ.*Проявления:*
 - ✓ Снижение содержания гликогена и глюкозы в клетках.
 - ✓ Увеличение внутриклеточного содержания молочной и пировиноградной кислот.

Последнее является также результатом торможения их окисления в дыхательной цепи и ресинтеза из них гликогена, требующего энергии АТФ.
 - ❖ Содержание H^+ в клетках и биологических жидкостях прогрессирующе нарастает и развивается ацидоз вследствие торможения окисления субстратов, особенно – лактата и пирувата, кетонных тел и в меньшей мере – жирных кислот и аминокислот.
 - ❖ Биосинтез нуклеиновых кислот и белков подавлен вследствие дефицита энергии, необходимой для этих процессов.
- Параллельно активируется протеолиз, обусловленный активацией в условиях ацидоза

протеаз, а также неферментного гидролиза белков.

- ❖ Азотистый баланс становится отрицательным. Это сочетается с повышением уровня остаточного азота в плазме крови и аммиака в тканях. Причины: активация реакций протеолиза и торможение процессов протеосинтеза.
- ❖ Жировой обмен характеризуется:
 - ✓ Активацией липолиза вследствие повышения активности липаз и ацидоза.
 - ✓ Торможением ресинтеза липидов. Причина: дефицит макроэргических соединений.
 - ✓ Накоплением в результате вышеуказанных процессов избытка КТ (ацетоуксусной, бета-оксимасляной кислот, ацетона) и жирных кислот в плазме крови, межклеточной жидкости, клетках. При этом ВЖК оказывают разобщающее влияние на процессы окисления и фосфорилирования, что усугубляет дефицит АТФ.
- ❖ Обмен электролитов и жидкости в тканях существенно нарушен. *Причины:*
 - ✓ Дефицит АТФ, энергия которой необходима для АТФ-аз: Na^+ , K^+ -АТФ-азы, Ca^{2+} -зависимой АТФ-азы и др.
 - ✓ Повреждение мембран и их ионных каналов, обеспечивающих энерго-и электрозависимый перенос, а также пассивный транспорт ионов.
 - ✓ Изменение содержания в организме гормонов, регулирующих обмен ионов: минералокортикоидов, кальцитонина и др.

Проявления:

- ☐ Нарушение соотношения ионов в клетках:
 - Трансмембранного (обычно в условиях гипоксии клетки теряют K^+ , в цитозоле накапливаются Na^+ и Ca^{2+} , в митохондриях – Ca^{2+}).
 - Между отдельными ионами (в цитозоле уменьшается соотношение K^+/Na^+ , $\text{K}^+/\text{Ca}^{2+}$).
- ☐ Увеличение в крови содержания Na^+ , Cl^- , отдельных микроэлементов. Изменения содержания разных ионов различно. Зависит от степени гипоксии, преимущественного повреждения того или иного органа, изменений гормонального статуса и др. факторов.
- ☐ Накопление избытка жидкости в клетках (набухание клеток). *Причины:*
 - Увеличение осмотического давления в цитоплазме клеток в связи с накоплением в них Na^+ , Ca^{2+} и некоторых других ионов, а также в результате гидролиза крупных молекул органических веществ (например, гликогена, белка).
 - Повышение онкотического давления в клетках в результате распада полипептидов, липопротеидов и других белоксодержащих молекул, обладающих гидрофильными свойствами.
- ❖ В тканях и органах могут развиваться и другие **нарушения метаболизма**. Во многом они зависят от причины, типа, степени и длительности гипоксии, преимущественно поражённых при гипоксии органов и тканей и ряда других факторов.

Принципы лечения гипоксии

Устранение или снижение выраженности **гипоксических состояний** базируется на нескольких принципах:

Этиотропное лечение включает мероприятия, направленные на ликвидацию либо снижение степени или длительности воздействия на организм причины гипоксии. Терапия осуществляется при обязательном учёте типа гипоксии.

Патогенетическая терапия направлена на разрыв цепи патогенеза гипоксического состояния и/или устранение его ключевых звеньев.

Симптоматический принцип лечения гипоксии основан на снятии или уменьшении тягостных, усугубляющих состояние пациента ощущений, а также вторичных симптомов, связанных с последствиями эффектов гипоксии на организм. Для устранения указанных и других симптомов применяют анестетики, анальгетики, транквилизаторы, кардио- и вазотропные и другие ЛС

Гипероксигенация

При нормобарической (изобарической) оксигенации pO_2 может достигать 760 мм рт.ст. (при дыхании 100% O_2), в условиях гипербарической оксигенации – любой необходимой величины. При этом важно знать возможные реакции и последствия, развивающиеся в условиях гипероксигенации.

Реакции организма на гипероксигенацию

- ❖ Нормализация (или тенденция к ней) объёма альвеолярной вентиляции, в основном за счёт снижения частоты дыханий.
- ❖ Оптимизация сердечного выброса в связи с урежением сокращений сердца.
- ❖ Уменьшение ОЦК в результате редепонирования крови.

Последствия реакций организма на гипероксигенацию

- ❖ Устранение гипоксии и её патогенных эффектов. Это достигается при своевременном и адекватном проведении оксигенотерапии, а также других лечебных мероприятий.
- ❖ Развитие патогенных реакций, усугубление гипоксического состояния и расстройств жизнедеятельности организма.

Причина: токсическое действие избытка O_2 . К этому приводит необоснованное или неправильное проведение гипероксигенотерапии.

Патогенез:

- Образование избытка активных форм кислорода и их прямое повреждающее действие на мембраны клеток, ферменты, нуклеиновые кислоты, белки и их соединения с другими веществами.
- Чрезмерная, неконтролируемая интенсификация ПОЛ и других органических соединений.
- Прямое и опосредованное подавление тканевого дыхания, усугубляющее нарушения энергообеспечения клеток.

Проявления. Токсическое действие избытка O_2 манифестируется тремя вариантами патологических состояний:

- ❖ Судорожным. Причиной является преимущественное повреждение головного и спинного мозга, обуславливающее избыточное возбуждение нейронов ряда нервных центров, а также мотонейронов.
- ❖ Гиповентиляционным (характеризуется дыхательной недостаточностью). *Причины:* ателектазы в лёгких, снижение проницаемости аэрогематического барьера, отёк лёгкого.
- ❖ Общетоксическим. Заключается в развитии полиорганной недостаточности. Последняя нередко наблюдается при отсутствии на раннем этапе судорог и выраженной дыхательной недостаточности. Если гипоксия продолжается, то у пациента появляются судороги и признаки асфиксии.

Устранение кислородного отравления достигается путём перехода на дыхание воздухом с нормальным содержанием O_2 .

Внутриутробная гипоксия плода и асфиксия новорождённого

Термин «**гипоксия плода**» предложен ВОЗ для обозначения кислородной недостаточности. В некоторых странах используют также термины «дистресс плода» и «асфиксия плода». Под асфиксией в общеклинической практике подразумевают удушье, т.е. недостаток O_2 и накопление CO_2 в организме (гиперкапния), нередко приводящие к остановке сердца. Термин «асфиксия» применительно к состоянию плода и новорожденного является условным, так как кислородная недостаточность в этих случаях не всегда сопровождается выраженными нарушениями сердечной деятельности и гиперкапнией.

Внутриутробная гипоксия плода и асфиксия новорождённого относятся к самой распространенной перинатальной патологии (21-45% в структуре всей перинатальной патологии).

Термин «**перинатальный**» обозначает период внутриутробного развития с 28 недель беременности, период родов и 7 дней после рождения ребёнка (период новорождённости).

Внутриутробная гипоксия плода – патологическое состояние, связанное с кислородной недостаточностью во время беременности и в родах. Она обусловлена уменьшением или прекращением поступления в организм O_2 и накоплением в крови недоокисленных продуктов обмена веществ. Гипоксия приводит к расстройствам окислительно-восстановительных реакций в организме плода, в результате чего развивается **ацидоз**, при котором ткани перестают усваивать O_2 . Накопление углекислоты вызывает раздражение дыхательного центра. Плод начинает дышать через открытую голосовую щель и аспирирует околоплодные воды, слизь, кровь.

Причинами являются многие виды акушерской патологии, различные экстрагенитальные заболевания, нарушения функции плаценты, патология пуповины и самого плода.

Причины гипоксии плода и асфиксии новорожденного можно разделить на **4 группы**:

- ❖ **1 группа** – заболевания матери.
 - ✓ Кровопотеря при акушерских кровотечениях (при отслойке плаценты, предлежании плаценты, разрыве матки); заболевания крови (анемия, лейкоз и т.п.).
 - ✓ Шоковые состояния любого происхождения.
 - ✓ Заболевания сердечно-сосудистой системы (врожденные и приобретенные пороки сердца с нарушением гемодинамики).
 - ✓ Заболевания дыхательной системы с нарушением газообмена (бронхиальная астма, пневмония).
 - ✓ Любые интоксикации.
- ❖ **2 группа** – патология маточно-плацентарного и пуповинного кровотока.
 - ✓ Патология пуповины (узлы пуповины, обвитие пуповины вокруг конечностей, выпадение пуповины, прижатие пуповины в процессе родов при тазовом предлежании).
 - ✓ Кровотечения (при отслойке плаценты, при предлежании плаценты, разрыв сосудов при оболочечном прикреплении пуповины).
 - ✓ Нарушение плацентарного кровообращения в связи с дистрофическими изменениями сосудов (при гестозе, при перенесенной беременности).
 - ✓ Аномалии родовой деятельности (очень затяжные или быстрые роды, дискоординация родовой деятельности).
- ❖ **3 группа** – причины, связанные с плодом.
 - ✓ Генетические болезни новорожденных.
 - ✓ Гемолитическая болезнь новорожденного.
 - ✓ Врожденные пороки сердечно-сосудистой системы.
 - ✓ Внутриутробная инфекция.
 - ✓ Внутричерепная травма плода.
- ❖ **4 группа**
 - ✓ частичная или полная закупорка дыхательных путей (характерна только для асфиксии новорожденных).

Симптомы, течение

Различают **угрожающую гипоксию плода**, т.е. когда симптомов её ещё нет, но налицо неблагоприятная акушерская ситуация (перенесенная беременность, затяжные роды, аномалии родовой деятельности и др.), при которой внутриутробная асфиксия возникает очень часто.

Начавшаяся гипоксия характеризуется тахикардией плода (ЧСС 160 в 1 мин. и более), затем сменяющейся брадикардией (ЧСС 100 в 1 мин и менее), появлением глухих сердечных тонов и аритмии. Возможно появление мекония в околоплодных водах. В начальных стадиях отмечается учащение и усиление движений плода, при дальнейшем развитии гипоксии – замедление и урежение движений.

Из дополнительных методов исследования применяют электро- и фонокардиографию, амниоскопию и исследование КОС крови плода. Проводится нестрессовый тест плода – определение реакции сердцебиения плода на собственные шевеления (в норме сердцебиение учащается на 10-12 ударов в минуту – если плод реакции не дает, можно думать о гипоксии).

Гипоксию плода различают по длительности, интенсивности и механизму развития.

В зависимости от длительности выделяют *хроническую* и *острую* гипоксию плода.

Хроническая гипоксия плода развивается при длительном недостаточном снабжении плода O_2 вследствие экстрагенитальных заболеваний матери, осложненного течения беременности (гестоз, длительная угроза прерывания, перенашивание, матери и плода, инфицирование плода) иммунная несовместимость крови. Гипоксия плода также может стать следствием курения, употребления алкоголя, наркомании.

Острая гипоксия плода, как правило, возникает в родах (аномалии родовой деятельности, обвитие пуповины, выпадение или прижатие петель пуповины, абсолютная короткость пуповины, истинный узел пуповины), реже наблюдается во время беременности при состояниях, угрожающих жизни матери (преждевременная отслойка нормально расположенной и предлежащей плаценты, разрыв матки). Нередко наблюдается сочетание острой и хронической гипоксии, что является крайне неблагоприятным прогностическим фактором для плода.

По интенсивности различают *функциональную* гипоксию (лёгкая форма), проявляющуюся гемодинамическими нарушениями; *метаболическую* гипоксию – более глубокую, но с обратимыми изменениями метаболизма; *деструктивную* (тяжёлая форма), сопровождающуюся необратимыми изменениями на клеточном уровне.

В зависимости от механизма развития гипоксия может быть *гипоксической*, *циркуляторной*, *гемической*, *тканевой*.

Гипоксическая гипоксия плода является следствием нарушения доставки O_2 в маточно-плацентарный кровоток; при затрудненном прохождении O_2 через морфологически и функционально измененную плаценту, что наблюдается гораздо чаще; при пониженном pO_2 в крови матери.

Циркуляторная гипоксия плода – снижение доставки O_2 к тканям при нормальном насыщении, напряжении и содержании O_2 в артериальной крови.

Гемический тип гипоксии может наблюдаться при анемии у плода (например, при гемолитической болезни плода).

Тканевая гипоксия заключается в неспособности клеток плода усваивать O_2 вследствие дисфункции ферментных систем, катализирующих окислительные процессы в тканях, несмотря на нормальное содержание и насыщение крови O_2 . Развитие первичной тканевой гипоксии у плода иногда возможно при отравлении матери сильными ядами. Чаще тканевая гипоксия бывает вторичной при тяжёлой и длительной кислородной недостаточности плода любого генеза. В чистом виде тот или иной тип гипоксии у плода встречается редко, чаще в клинической практике наблюдается их сочетание.

Лечение состоит в ликвидации причины гипоксии и лечении непосредственно гипоксии и её проявлений (медикаментозная патогенетическая терапия и скорейшее родоразрешение).

Проводится кислородотерапия, гипербарическая оксигенация (можно даже вести роды в камере ГБО).

Применяются препараты, направленные на улучшение плацентарного кровообращения (сосудорасширяющие средства, эстрогены, токолитики); средства, повышающие устойчивость плода к кислородной недостаточности (антигипоксанты); препараты, направленные на усиление обменных процессов у плода; средства для борьбы с ацидозом.

Методы родоразрешения зависят от состояния организма матери. Если родоразрешение через естественные родовые пути по ряду причин невозможно (особенно при сочетании внутриутробной гипоксии с другими осложнениями), то в интересах плода прибегают к операции кесарева сечения. Оценку состояния новорождённого, в том числе и родившегося в состоянии асфиксии, производят по шкале Апгар в первую минуту после рождения ребёнка.

Шкала Апгар основана на учёте состояния новорождённого по 5 важнейшим клиническим признакам: сердечному ритму, дыхательной активности, мышечному тону, рефлекторной возбудимости и цвету кожи. Каждый признак оценивается по трехбалльной системе. Идеальная оценка – 10 баллов, норма – 8-10 баллов.

Асфиксия новорожденного – синдром, характеризующийся отсутствием дыхания или отдельными нерегулярными неэффективными дыхательными движениями, при наличии сердечной деятельности. Современное название асфиксии новорожденных – **депрессия новорождённого** (термин ВОЗ). Различают **среднюю** (6-5 баллов по шкале Апгар) и **тяжёлую** (4-1 бала) степени асфиксии.

Основные принципы лечения асфиксии новорожденных:

- ✓ восстановление самостоятельного адекватного дыхания и устранение гипоксии: восстановление проходимости дыхательных путей, согревание ребёнка, ИВЛ (искусственная вентиляция лёгких) с подачей O₂;
- ✓ ликвидация нарушений центральной и периферической гемодинамики;
- ✓ коррекция метаболических нарушений;
- ✓ коррекция энергетического баланса.

Профилактика внутриутробной гипоксии плода и асфиксии новорожденного основана на своевременном и эффективном лечении заболеваний и осложнений беременности, рациональном ведении родов.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА САМОПОДГОТОВКИ

Тестовые задания

1. Какие изменения характеризуют состояние сформировавшейся долговременной адаптации к гипоксии?

1. гипертрофия ткани лёгких
2. тахипноэ
3. усиление митохондриогенеза
4. мобилизация депонированной крови
5. гипертрофия миокарда
6. усиление эритропоэза
7. тахикардия

Ответ _____

2. Укажите причины возникновения гипоксии гемического типа:

1. авитаминоз D
2. отравление цианидами
3. отравление нитритами
4. отравление окисью углерода
5. гемоглобиноз S
6. газовая эмболия
7. гемоглобинопатия

Ответ _____

3. Укажите признаки, характерные для гипоксии циркуляторного типа:

1. снижение линейной скорости кровотока
2. уменьшение артерио-венозной разности по кислороду
3. уменьшение содержания кислорода в артериальной крови
4. снижение объёмной скорости капиллярного кровотока

5. увеличение артерио-венозной разности по кислороду

6. метаболический ацидоз

7. газовый ацидоз

Ответ _____

4. Укажите возможные причины гипоксии первично-тканевого типа:

1. внутрисосудистый гемолиз
2. отравление цианидами
3. острая кровопотеря
4. увеличение образования простагландина E₁
5. снижение активности ферментов тканевого дыхания
6. повышение активности ферментов тканевого дыхания
7. отравление метгемоглобинообразователями
8. авитаминоз B₁

Ответ _____

5. Укажите механизмы, ведущие к увеличению кислородной ёмкости крови при умеренной повторной гипоксии:

1. увеличение сердечного выброса
2. увеличение образования эритропоэтина и усиление его действия на клетки костного мозга
3. ускорение эритропоэза в костном мозге и выброса эритроцитов в кровь
4. увеличение числа эритроцитов в крови
5. повышение объёма альвеолярной вентиляции

6. увеличение проницаемости аэрогематического барьера для кислорода

Ответ _____

6. Гипоксия перегрузочного типа возникает при следующих формах патологии:

1. хроническая анемия
2. большой эпилептический припадок
3. сахарный диабет
4. эмфизема лёгких
5. приступ стенокардии
6. эректильная стадия шока
7. судороги

Ответ _____

7. Гипоксия субстратного типа возникает в клетках при следующих формах патологии:

1. голодание
2. острая дыхательная недостаточность
3. инфаркт миокарда
4. гипогликемия
5. отравление окисью углерода
6. ишемия мозга

Ответ _____

8. Укажите причины гипоксии дыхательного типа:

1. снижение парциального давления O_2 в воздухе
2. отравление окисью углерода
3. нарушение проходимости дыхательных путей
4. отравление нитратами
5. хроническая кровопотеря

6. снижение возбудимости дыхательного центра

Ответ _____

9. Укажите причины гипоксии экзогенного типа:

1. недостаточность тиамина
2. недостаточность цианкобаламина
3. отравление цианидами
4. отравление окисью углерода
5. снижение парциального давления кислорода в воздухе
6. отравление нитратами

Ответ _____

10. Какой тип гипоксии развивается в организме в первые минуты после массивной острой кровопотери?

1. гемический
2. циркуляторный
3. тканевой
4. респираторный

Ответ _____

11. К механизмам компенсации при острой гипоксии относятся:

1. перераспределение крови
2. увеличение вентиляции легких
3. уменьшение вентиляции легких
4. тахикардия
5. уменьшение минутного объема сердца
6. выброс эритроцитов из депо
7. уменьшение скорости кровотока

Ответ _____

Тестовые задания Крок-1

1. При подъёме на «высоту» в барокамере у крысы появилось частое дыхание, тахикардия, снижение напряжения pO_2 в крови. Какая форма гипоксии имеет место в данном случае?

- A. Гипоксическая
- B. Гемическая
- C. Циркуляторная
- D. Тканевая
- E. Дыхательная

2. Врач-исследователь в составе альпинистской экспедиции поднялся на высоту 5000 м. На 3-й день пребывания у него появились признаки горной болезни: одышка, головная боль, потеря аппетита, общая слабость, цианоз. Какой тип гипоксии имеет ме-

сто в данном случае?

- A. Циркуляторная
- B. Гипоксическая
- C. Застойная
- D. Гемическая
- E. Тканевая

3. У альпинистов, которые осуществляли восхождение на вершину, появилась головная боль, помутнение сознания, одышка. Какой вид гипоксии возник у альпинистов?

- A. Гемическая
- B. Гипоксическая
- C. Циркуляторная
- D. Тканевая
- E. Смешанная

4. Для моделирования язвы желудка

животному ввели в гастральные артерии атофан, который вызывает их склерозирование. Какой механизм повреждения слизистой оболочки желудка будет ведущим в данном эксперименте?

- А. Гипоксический
- В. Нейродистрофический
- С. Механический
- Д. Дисрегуляторный
- Е. Нейрогуморальный

5. Мужчина 36 лет жалуется на кашель с выделением мокроты, одышку, головную боль, общую слабость. Заболел после сильного переохлаждения. При осмотре: кожа бледная, T° тела 38°C . Пульс – 91/мин., АД – 125/60 мм рт.ст. В анализе крови – нейтрофильный лейкоцитоз. Поставлен диагноз: очаговая пневмония. Какой тип гипоксии имеет место у больного?

- А. Гемическая
- В. Тканевая
- С. Дыхательная
- Д. Циркуляторная застойная
- Е. Циркуляторная ишемическая

6. У больного во время приступа бронхиальной астмы при определении pCO_2 в крови выявлено наличие гиперкапнии, при определении PO_2 – гипоксемии. Какой вид гипоксии наблюдается в данном случае?

- А. Гемическая
- В. Циркуляторная
- С. Дыхательная
- Д. Тканевая
- Е. Гистотоксическая

7. Мужчина 40 лет жалуется на общую слабость, головную боль, кашель с выделением мокроты, одышку. После клинического осмотра и обследования поставлен диагноз: очаговая пневмония. Какой тип гипоксии имеет место у больного?

- А. Дыхательная (респираторная)
- В. Циркуляторная
- С. Гемическая
- Д. Тканевая
- Е. Гипоксическая

8. Мужчина 65 лет страдает хронической сердечной недостаточностью по левожелудочковому типу. Объективно: цианоз, одышка, кашель с мокротой, периодические приступы удушья. Какой тип гипоксии первично возник у больного?

- А. Циркуляторная застойная

- В. Циркуляторная ишемическая
- С. Тканевая
- Д. Дыхательная
- Е. Гемическая

9. Больной лежит в больнице с диагнозом хроническая сердечная недостаточность. Объективно: кожа и слизистые цианотичного оттенка, тахикардия, тахипноэ. Какой вид гипоксии у больного?

- А. Анемическая
- В. Токсическая
- С. Гипоксическая
- Д. Тканевая
- Е. Циркуляторная

10. Мужчина примерно 50 лет вынесен в бессознательном состоянии из закрытого помещения, заполненного дымом от пожара. Какой вид гипоксии возник у пострадавшего?

- А. Дыхательная
- В. Гипоксическая
- С. Тканевая
- Д. Циркуляторная
- Е. Гемическая

11. Больная 23 лет жалуется на выраженную слабость, сонливость, потемнение в глазах, головокружение, извращение вкуса. В анамнезе – меноррагии. Анализ крови: Эр $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$, Нб – 70 г/л, ЦП – 0,75. Какая гипоксия, вероятнее всего, привела к развитию выявленных симптомов у больной?

- А. Гемическая
- В. Циркуляторная
- С. Тканевая
- Д. Респираторная
- Е. Смешанная

12. К участковому врачу обратился мужчина с жалобами на недомогание. В анализе крови эритроциты 3×10^{12} , гемоглобин 70 г/л, цветовой показатель 0,7. Какой вид гипоксии у больного?

- А. Кровяная
- В. Дыхательная
- С. Сердечно-сосудистая
- Д. Гипоксическая
- Е. Тканевая

13. У пациента, который находится на лечении по поводу анемии, была обнаружена гипоксия. Она принадлежит к следующему типу:

- А. Дыхательная
- В. Циркуляторная
- С. Тканевая

- D. Гемическая
- E. Смешанная

14. Рабочий коммунальной службы спустился в канализационный колодец без средств защиты и через некоторое время потерял сознание. Врачами скорой помощи диагностировано отравление сероводородом. Какой вид гипоксии при этом развился?

- A. Перегрузочный
- B. Гемический
- C. Тканевой
- D. Циркуляторный
- E. Респираторный

15. Больная, 55 лет, длительное время принимает барбитураты, что является благоприятным фактором для развития кровяной гипоксии. Образование какой патологической формы гемоглобина может привести к развитию кровяной гипоксии в этом случае?

- A. Сульфгемоглобин
- B. Карбоксигемоглобин
- C. Метгемоглобин
- D. F-гемоглобин
- E. S-гемоглобин

16. После аварии на химическом производстве произошло загрязнение окружающей среды нитросоединениями. У части людей, проживающих в этой местности, появилась резкая слабость, головная боль, одышка, головокружение. Каков механизм развития данной формы гипоксии?

- A. Увеличение образования метгемоглобина
- B. Снижение функции флавиновых ферментов
- C. Образование карбоксигемоглобина
- D. Инактивация цитохромоксидазы
- E. Угнетение дегидрогеназ

17. У больного вследствие отравления бертолетовой солью развилась гемическая гипоксия. Образование какого вещества играет роль в патогенезе этой гипоксии?

- A. Оксида азота
- B. Сульфгемоглобина
- C. Карбгемоглобина
- D. Карбоксигемоглобина
- E. Метгемоглобина

18. В приёмное отделение поступил ребёнок 1,5 лет с признаками отравления нитратами: устойчивый цианоз, одышка, судороги. Образование какой формы гемоглобина лежит в основе этих симптомов?

- A. Карбгемоглобина
- B. Карбоксигемоглобина
- C. Редуцированного гемоглобина
- D. Оксигемоглобина
- E. Метгемоглобина

19. Врач скорой помощи констатировал у пострадавшего проявления отравления угарным газом. Какое соединение стало причиной этого?

- A. Карбгемоглобин
- B. Метгемоглобин
- C. Дезоксигемоглобин
- D. Оксигемоглобин
- E. Карбоксигемоглобин

20. После ремонта автомобиля в гаражном помещении водитель попал в больницу с симптомами отравления выхлопными газами. Концентрация какого гемоглобина в крови будет повышена?

- A. Метгемоглобина
- B. Карбгемоглобин
- C. Оксигемоглобин
- D. Гликолизированного гемоглобина
- E. Карбоксигемоглобина

21. Мужчина потерял сознание в гараже, где длительное время ремонтировал автомобиль при включенном двигателе. В крови у него найдено патологическое соединение гемоглобина. Какое именно?

- A. Карбоксигемоглобин
- B. Метгемоглобин
- C. Оксигемоглобин
- D. дезоксигемоглобин
- E. Карбгемоглобин

22. Больной В. 38 лет, доставлен в приёмное отделение с признаками гипоксии развившейся после отравления угарным газом. Состояние средней тяжести, тахикардия, одышка, АД 160/100. Какой механизм токсического действия окиси углерода на организм?

- A. Образование карбоксигемоглобина
- B. Образование метгемоглобина
- C. Нарушение диссоциации оксигемоглобина
- D. Образование карбгемоглобина
- E. Блокада кальциевых каналов эритроцитов

23. В больницу доставлен мужчина в бессознательном состоянии после отравления угарным газом. Гипоксия у него обусловлена появлением в крови:

- A. Метгемоглобина

- В. Карбгемоглобина
- С. Оксигемоглобина
- Д. Карбоксигемоглобина
- Е. Дезоксигемоглобина

24. Больной поступил в реанимационное отделение с сильным переохлаждением тела. Какой тип гипоксии имеет место у данного больного?

- А. Гипоксический (гипобарический)
- В. Гемический
- С. Гипоксический (гипербарический)
- Д. Тканевой
- Е. Дыхательный

25. У экспериментального животного вызвано отравление уретаном. Какой вид гипоксии возник?

- А. Гемическая
- В. Тканевая
- С. Циркуляторная
- Д. Дыхательная
- Е. Гипоксическая

26. Экспериментальному животному введен раствор калия цианида. Какой тип гипоксии будет наблюдаться у животного?

- А. Гипоксическая
- В. Циркуляторная
- С. Тканевая
- Д. Гемическая
- Е. Дыхательная

27. Больной поступил в реанимационное отделение в состоянии гипоксии возникшей вследствие аспирации рвотных масс. Объективно: состояние тяжелое, кожные покровы влажные, бледные с акроцианозом.

Отмечается тахипноэ, тахикардия, снижение АД. Какой из ниже перечисленных симптомов остро развивающейся гипоксии относится к срочным защитно-приспособительным реакциям?

- А. Бледность кожных покровов
- В. Снижение АД
- С. Развитие акроцианоза
- Д. Тахикардия
- Е. Повышение потоотделения

28. У мужчины 36 лет, который прибыл на отдых в горы на высоту больше 2000 м над уровнем моря, наблюдалось увеличение частоты дыхания, тахикардия, незначительное помутнение сознания, которое нормализовалось через двое суток. Этот процесс называется:

- А. Компенсация
- В. Регенерация
- С. Торможение
- Д. Пролиферация
- Е. Адаптация

29. Вследствие длительного пребывания человека в горах на высоте 1000 м над уровнем моря у него увеличилась кислородная ёмкость крови. Непосредственно причиной этого будет усиленное образование в организме

- А. Эритропоэтина
- В. Карбоксигемоглобина
- С. Карбгемоглобина
- Д. Катехоламинов
- Е. 2,3-дифосфоглицерата

Ф.И.О. студента	Дата	Балл	Подпись преподавателя

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
Харьковский национальный медицинский университет

Кафедра патологической физиологии
им. Д.Е. Альперна

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ
ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ
ВНЕАУДИТОРНОЙ РАБОТЫ
ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ**

ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

**«ТИПИЧЕСКИЕ
ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ»**

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН ВНЕАУДИТОРНОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ ПО РАЗДЕЛУ:

Общая патология. Типические патологические процессы.

№ п/п	Тема	Страницы
1.	Патофизиология клетки	120-145
2.	ИТОГОВОЕ по теме «Типовые патологические процессы».	146

Список учебно-методической литературы

ОСНОВНАЯ

4. Патофізіологія: Підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін.; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. – 4-е вид., перероб. і допов. – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 752 с. + 4 с. кольор. вкл.
5. Патофізіологія: в 2 т. Т 1. Загальна патологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. закл. / О.А. Атаман. – Вінниця: Нова Книга, 2012. – 592 с.
6. Клименко Н.А. Патологическая физиология. Часть 1. Общая патология. Учебное пособие / Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко. – Харьков, 2010.- 484 стр.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

4. Патофизиология: учебник в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т.2. – 640 с.
5. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. - М.: Мир, 2000.
6. Фалер Д.М., Шилдс Д.. Молекулярная биология клетки. Перевод с англ.- М.: Бином, 2003.

Тема № 1 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Актуальность темы. Нарушения внутриклеточного гомеостаза, которые представляют суть повреждения клетки, могут возникать как в результате непосредственного действия на клетку патогенного агента, так и опосредствовано, в результате нарушений постоянства внутренней среды организма.

Повреждение клетки – типовой патологический процесс, основу которого представляют изменения внутриклеточного гомеостаза, которые приводят к нарушению структурной целостности клетки и ее функциональных особенностей.

Общая цель – ознакомиться с причинами возникновения основных форм повреждения клетки и их патогенетическим значением.

Для этого необходимо уметь (конкретные цели):

1. Определение понятия «повреждение клетки».
2. Анализировать нарушение структуры, функции и метаболизма клеток в патогенезе клеточного повреждения.
3. Анализировать механизмы повреждения клеток в патогенезе типовых патологических процессов.
4. Применять необходимые методы для экспериментального моделирования повреждения клеток.
5. Объяснять общепатологическое значение повреждения клеток, их роль в патологии, в частности, в возникновении и развитии соответствующих групп заболеваний.

Для реализации целей учебны необходимы базисные знания-умения.

1. Строение клетки (каф. гистологии).
2. Функциональное значение разных субклеточных структур (цитоплазматической мембраны, лизосом, митохондрий, ядра, эндоплазматического ретикулума) (каф. нормальной физиологии)

ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ

1. Понятие о повреждении клеток.
2. Экзо- и эндогенные причины повреждения клеток.
3. Прямое и опосредствованное действие повреждающего агента на клетку.
4. Основные механизмы повреждения клетки: липидные, кальциевые, электролитно-осмотические, кислотические, протеиновые, нуклеиновые.
5. Роль свободных радикалов в развитии повреждения клетки. Понятие о системе антиоксидантной защиты.
6. Проявления повреждения клетки - структурные и функциональные.
7. Понятие о «некрозе» и «апоптозе». Роль апоптоза в развитии болезней. Морфологическая характеристика некроза и апоптоза.
8. Принципы цитопротекторной терапии.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ. ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ

Клетка – один из гистологических элементов организма. Человеческий организм состоит из 10^7 клонов клеток, включающих около 60 триллионов единиц. Выполнение работы того или иного органа в конечном счёте определяется структурно-функциональным состоянием данных элементарных образований. Взаимодействие реагирующих систем организма с этиологическими факторами, особенно на фоне неблагоприятных условий, повреждают клетку: нарушается функция органов и систем – развивается болезнь.

Для своего роста, дифференцировки (специализации), функционирования, приспособления и выживания клетка

- ✓ поддерживает собственный гомеостаз,
- ✓ осуществляет обмен веществ и энергии,
- ✓ реализует генетическую информацию и передает её потомству,
- ✓ синтезирует компоненты межклеточного вещества,
- ✓ прямо или опосредованно (через другие гистологические элементы) участвует в выполнении всех функций организма.

Действительно, клетка является элементарной частицей живых систем любого уровня, но и сама представляет саморегулирующуюся систему. Вот почему повреждение клетки или группы клеток, нарушая естественную их интеграцию и кооперацию в органе и организме, служит материальной основой развивающейся патологии.

Первая научная теория о роли клеточных нарушений в патологии организма была сформулирована немецким патологом **Рудольфом Вирховым**, который главным в любой болезни человека считал повреждение клеток соответствующих органов.

Однако, хотя роль клеточных повреждений является, по сути, базой любого заболевания, все же болезнь рассматривается как страдание целостного организма, поскольку с закономерной неизбежностью в патологию вовлекается весь организм, как единое целое.

В XXI веке наступает **эпоха молекулярной патологии**.

В последнее время, благодаря стремительному развитию молекулярной биологии, цитологии, биофизики, биохимии и других смежных дисциплин значительно расширились наши представления о функции клетки и возможности ими управлять. Появилась реальная возможность введения генов в клетку для исправления поврежденных наследственных механизмов. Прояснились многие вопросы о сложных сигнальных системах и взаимодействиях, регулирующих рост, развитие и программируемую смерть клетки (апоптоз).

Все эти достижения позволили переосмыслить возникновение, развитие и исходы многих заболеваний на качественно новом уровне – **клеточно-молекулярном**. Понимание механизмов развития патологических процессов и болезней на данном уровне, сделало реальным осуществлять молекулярную диагностику и прогнозирование течения для многих из них. Особенно это успешно применяются при таких заболеваниях как рак, диабет, болезни сердца, генетических дефектах и др. Назначение лекарственных препаратов с учётом путей их доставки в поражённую клетку способствует лечению больного на клеточно-молекулярном уровне, что значительно повышает процент их исцеления.

Поэтому изучение общих закономерностей возникновения, развития и исходов патологических процессов и заболеваний на этом уровне необходимы врачам всех специальностей.

Любая клетка либо функционирует в диапазоне нормы (гомеостаз), либо **приспосабливается** к жизнедеятельности в экстремальных условиях (адаптация), либо гибнет при превышении её адаптивных возможностей (некроз) или воздействии соответствующего сигнала (апоптоз).

Гомеостаз (от греч. *homos* – один и тот же, одинаковый + *statis* – стояние, неподвижность) – метаболическое и информационное равновесие клеток друг с другом, межклеточным матриксом, жидкостями организма и гуморальными факторами.

Гомеостаз – оптимальный метаболический уровень нормальной клетки, соответствующий условиям (требованиям) среды.

Термины «**гомеостаз**», «гомеостатическое равновесие» обычно применяют по отношению к неповреждённой клетке и здоровому организму.

Понятие «гомеостаз клетки» включает в себя ряд показателей (констант): внутриклеточное постоянство ионов водорода, электронов, кислорода, субстратов для энергетического и пластического обеспечения жизнедеятельности клетки, ферментов, нуклеотидов и ещё ряд веществ.

Наиболее критичны для клеточного гомеостаза:

- внутриклеточная концентрация ионов Na^+ (существенно меньше, чем вне клетки),
- внутриклеточная концентрация ионов K^+ (больше, чем в межклеточном пространстве),
- внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+} (практически нет в цитоплазме, откуда Ca^{2+} постоянно откачивается в так называемые депо кальция),
- внутриклеточная концентрация ионов H^+ (рН около 7,2),
- внеклеточная концентрация ионов Na^+ (существенно больше, чем в клетке),
- внеклеточная концентрация ионов K^+ (меньше, чем в клетке),
- pO_2 .

Жизнь клетки в условиях гомеостатического баланса (границы нормы) – постоянное приспособление к различным воздействиям. Сигналы, модифицирующие гомеостаз клетки, действуют либо извне (например, информационные факторы, которые взаимодействуют с клеточными рецепторами – гормоны, цитокины, хемокины), либо изнутри клетки (например, экспрессия генов, ведущая к синтезу полипептидов, в том числе ферментов, регулирующих внутриклеточные реакции).

Константы гомеостаза клетки зависят от:

- ❖ *структурно-функционального состояния* её различных мембран (плазмолеммы, митохондрий, лизосом и др.) и органелл, интенсивности течения внутриклеточных биохимических процессов. Это своеобразная «**метаболическая составляющая гомеостаза**», которая определяется работой исполнительного аппарата клетки;
- ❖ *информационных процессов*. Нормальная жизнедеятельность клетки невозможна без информации, поступающей к ней из внешней среды. Очень часто она изменяет параметры внутриклеточного постоянства, что является следствием включения приспособительных (адаптивных) программ, позволяющих клетке оптимально приспосабливаться к конкретной ситуации согласно поступившей информации. «*Правильность*» изменения констант внутриклеточного гомеостаза и их поддержание в границах нормы в данном случае определяется в первую очередь *количеством и качеством* информационного обеспечения клетки (наличием сигнальных молекул, рецепторов, пострецепторных связей и др.). Исполнительный аппарат клетки выполняет лишь «*полученные указание*».

Следовательно, патология клетки может возникнуть и без первичного «*полома*» её исполнительного аппарата, а из-за нарушений в механизмах сигнализации, в так называемой «**информационной составляющей**» внутриклеточного гомеостаза.

При взаимодействии клетки с различными физиологическими стимулами происходит переход на новый, чаще более активный уровень жизнедеятельности. При этом параметры гомеостаза не выходят за пределы максимально допустимых значений, а метаболическая активность и функциональные возможности клетки могут значительно повышаться. Такой ответ называется **адаптацией** клетки.

Адаптация (от лат. *adaptatio* – приспособление) – перестройка жизнедеятельности и структур клетки в ответ на изменения условий существования.

Эти изменения могут быть как непатогенными, так и патогенными.

Адаптивные (приспособительные) реакции клеток развиваются вследствие:

- однократного воздействия повреждающего фактора,
- влияния постоянно и/или длительно изменённых параметров физико-химического окружения клеток (альтерация),
- воздействия информационных сигналов на клетку (или отсутствия таких сигналов).

Возрастает (или снижается) активность действующих программ, включаются новые, ранее репрессированные, что приводит к увеличению синтеза ферментов, белков, вплоть до увеличения количества клеточных органоидов и их гипертрофии.

Несмотря на существование множества **разных типов клеток**, адаптивные реакции в них чаще развиваются в виде стереотипных, стандартных изменений (например, набухания клеток и клеточных структур, их гипо- или гиперфункции, атрофии, гипертрофии, гиперплазии, метаплазии).

Таким образом, включая механизмы адаптации (а это не что иное, как комплекс защитно-приспособительных реакций) клетка может длительное время выполнять свою функцию в полном объёме, но в уже изменившихся условиях.

Взаимодействие клетки с **патогенным агентом** всегда сопровождается изменением её стабильно-динамического состояния (гомеостаза), что очень часто проявляется различными структурными и функциональными нарушениями. Наличие последних, степень их выраженности, во многом определяется «мощностью» защитно-приспособительных механизмов, в задачу которых входят (как и при ответе на физиологический раздражитель) нормализация клеточного гомеостаза и обеспечение её адекватного функционирования в изменившихся условиях. Принципиальных различий между механизмами адаптации на физиологический или патогенный раздражитель нет.

В связи с этим можно наблюдать следующие ситуации:

1. Активность (мощность) механизмов адаптации клетки такова, что они с успехом нивелируют негативные эффекты патогенного агента (достаточные резервы). Это обеспечивает работу клетки на новом, стабильно-динамическом уровне, при этом параметры гомеостаза не выходят за предельно допустимые значения, и повреждение клетки не происходит. После прекращения действия патогенного агента клетка может вернуться к исходному состоянию.
2. Адаптационные возможности клетки недостаточны (недостаточны резервы) для полного устранения действия патогенного агента. Параметры гомеостаза не могут сохраняться в пределах нормы, что и проявляется в виде различных видов патологии клетки. Процесс, предшествующий гибели клетки, и представляющий собой начальные, *обратимые* стадии её повреждения, получил название **паракнекрот** (от греч. *para* – пара, при + *nekros* – мертвый).
3. По мере истощения защитно-приспособительных механизмов или в силу их несовершенства (они сами могут порождать вторичные нарушения – «эндогенизация патологического процесса»), клетка подходит к следующему этапу ответа на патогенный агент – **некробиоз** (от греч. *nekros* – мертвый, *bios* – жизнь). Это глубокая, *частично необратимая* стадия повреждения клетки, непосредственно предшествующая моменту её смерти.
4. Самый негативный исход ответа клетки на патогенный агент является **некроз** – посмертные изменения *необратимого* характера, характеризующиеся ферментативным разрушением клеточных структур и денатурацией её белков. Как правило, некроз наступает вслед за некробиозом. Между двумя этими видами ответа существует **точка необратимости**, пройдя которую, клетка утрачивает всякую возможность остаться живой. *Цитологическими критериями* необратимости считаются изменения ядра – его конденсация (*кариопикноз*), с последующим распадом на конденсированные глыбки (*кариорексис*) или растворением (*кариолизис*). По *биохимическим критериям* клетка считается погибшей с момента полного прекращения *синтеза АТФ*.

При взаимодействии клетки с этиологическим фактором, необычным по своей природе, или чрезвычайного, экстремального характера, этапности ответа на них может не наблюдаться; в ней практически сразу развивается цепь посмертных изменений, т.е. **некроз**. Объясняется это следующим: на необычные по своей природе патогенные агенты, в процессе эволюции в организме не сформировались механизмы защиты от него (они ранее не встречались).

Существует и другой вариант гибели клетки – **апоптоз** (от греч. *apo* – отделение, удаление + *ptosis* – падение; дословно в переводе с греческого языка – *απόπτωσης* – «опадание листьев»). Апоптоз определяют как программированную клеточную смерть, в его развитии активную роль играют специализированные и генетически запрограммированные внутриклеточные механизмы.

Причины и виды повреждения клетки

Различные патогенные факторы, действующие на клетку, могут обусловить её **повреждение**.

Повреждение клетки – типический патологический процесс, основу которого составляют нарушения внутриклеточного гомеостаза, приводящие к нарушению структурной целостности клетки и её функциональных способностей.

В учении о повреждении клетки выделяют три раздела:

- ✓ патология клетки в целом;
- ✓ патология отдельных субклеточных структур и компонентов;
- ✓ патология межклеточного взаимодействия и кооперации.

Причины повреждения клеток

Классификация по природе патогенных факторов:

1. **Физические факторы повреждения клетки**
 - Механические воздействия.
 - Термические воздействия.
 - Изменения осмотического давления в клетках.
 - Действие ионизирующей и ультрафиолетовой радиации.
2. **Химические факторы повреждения клетки**
 - Органические и неорганические кислоты и щёлочи.
 - Соли тяжёлых металлов.
 - Цитотоксические соединения и лекарственные средства.
3. **Биологические факторы повреждения клетки**
 - Инфекционные агенты как сами по себе, так и в виде продуктов их жизнедеятельности или деградации.
 - Цитотоксические факторы системы иммунобиологического надзора.
4. **Чрезмерно высокая или низкая функциональная нагрузка.**

Классификация в зависимости от происхождения патогенных факторов:

1. **Экзогенные факторы повреждения клетки**
 - Физические воздействия.
 - Химические агенты.
 - Биологические факторы.
2. **Эндогенные факторы повреждения клетки**
 - Агенты физической природы.
 - Химические факторы.
 - Агенты биологической природы.
3. **Инфекционно-паразитарные факторы:**
 - Эндо- и экзотоксины микроорганизмов.
 - Многоклеточные и одноклеточные паразиты.

4. *Факторы неинфекционного генеза: агенты физической, химической или биологической (но не инфекционной) природы.*

Варианты действия патогенных факторов на клетку

Прямое (непосредственное, первичное) – возникает в результате прямого действия на клетку факторов различной природы.

Опосредованное (косвенное, вторичное) – возникает как *следствие* первичных нарушений постоянства внутренней среды организма.

В условиях целостного организма первичное действие повреждающего фактора на клетки-мишени сопровождается изменениями и в других клетках. Эти изменения обусловлены нарушением функционирования клеток-мишеней.

Примеры опосредованного действия на клетку патогенных факторов:

- Изменения нервных или эндокринных воздействий на клетки и как следствие – эффектов нейромедиаторов и гормонов (при стрессе, шоке).
- Нарушения системного кровообращения (при сердечной недостаточности).
- Отклонения физико-химических параметров (при состояниях, сопровождающихся ацидозом, алкалозом, образованием продуктов СПОЛ, дисбалансом ионов и воды).
- Развитие иммунных и аллергических реакций.
- Образование избытка или недостатка БАВ (факторов системы комплемента, гистамина, кининов, простагландинов, циклических нуклеотидов).

Опосредованные повреждения реализуются через:

- ◆ систему медиаторов,
- ◆ нарушения циркуляции оксигенированной крови в малом и большом круге кровообращения,
- ◆ нарушения нейрогуморальной регуляции,
- ◆ изменения иммунного статуса,
- ◆ изменения параметров жёстких констант гомеостаза.

Повреждение клетки может быть результатом действия не только патогенных факторов, но и следствием *генетически запрограммированных процессов*. Пример: гибель эпидермиса, эпителия кишечника, эритроцитов и других клеток в результате процесса их старения.

К механизмам старения и смерти клетки относят постепенное необратимое изменение структуры мембран, ферментов, нуклеиновых кислот, истощение субстратов метаболических реакций, снижение устойчивости клеток к патогенным воздействиям.

Типы (виды) повреждения клетки

В зависимости от скорости развития основных проявлений нарушений функции клеток:

- ☀ Острое повреждение. Развивается быстро, и, как правило, в результате однократного, но интенсивного повреждающего воздействия.
- ☀ Хроническое повреждение протекает медленно и является следствием многократного влияния, но менее интенсивного по силе повреждения агента.

В зависимости от жизненного цикла клетки:

- ☀ Митотические повреждения.
- ☀ Интерфазные повреждения.

В зависимости от степени (глубины) нарушения клеточного гомеостаза:

- ☀ Обратимые повреждения.
- ☀ Необратимые повреждения

В зависимости от характера взаимодействия повреждающего фактора с клеткой:

- ✱ Прямые повреждения.
- ✱ Опосредованные повреждения.

В зависимости от характера повреждений вызванных определенным патогенным фактором :

- ✱ **Специфические повреждения** – это нарушения, вызванные *определённым* патогенным фактором *конкретных* структурно-молекулярных компонентов клетки или механизмов её информационного обеспечения. Для *механического* причинного фактора специфическое повреждение – нарушение целостности структур клеток. *Холерный экзотоксин* активирует образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в эпителии тонкого кишечника.
- ✱ **Неспецифические повреждения** – это стандартные, стереотипные изменения в клетках, возникающие при их взаимодействии с широким спектром этиологических факторов.
 - ❖ повышение проницаемости мембран клеток;
 - ❖ активация свободнорадикальных и перекисных реакций;
 - ❖ внутриклеточный ацидоз;
 - ❖ денатурация молекул белков;
 - ❖ дисбаланс ионов и воды;
 - ❖ увеличение объёма (набухание) клеток;
 - ❖ снижение мембранного потенциала.

Выявление конкретного спектра *специфических* и *неспецифических* изменений в клетках органов и тканей даёт возможность судить о характере и силе действия патогенного фактора, о степени и масштабе повреждения, об эффективности (или неэффективности) применяемых для лечения медикаментозных и немедикаментозных средств.

Патогенетические варианты повреждения клеток

Насильственное повреждение развивается при действии на исходно здоровую клетку физических, химических и биологических факторов, интенсивность которых превышает обычные возмущающие воздействия, к которым клетка адаптирована.

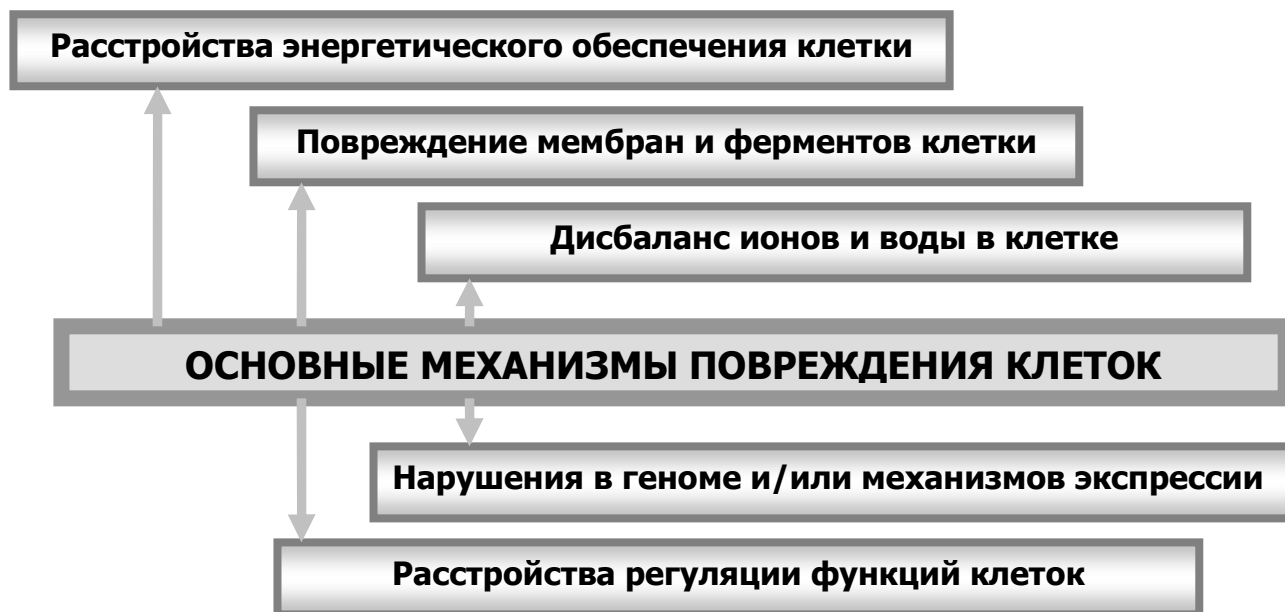
Цитопатический вариант возникает в результате *первичного* нарушения защитно-компенсаторных гомеостатических механизмов клетки.

Факторами, запускающими патогенетические механизмы повреждения, являются *естественные* для данной клетки возмущающие стимулы, которые в этих условиях *становятся повреждающими*.

К цитопатическому варианту относятся все виды повреждения клетки, вызываемые отсутствием каких-либо необходимых ей компонентов (при гипоксии, голодании, гипо- и авитаминозах, антиоксидантной недостаточности, генетических дефектах, нервно-трофическое повреждение и др.).

Механизмы клеточных повреждений при действии различных этиологических факторов тесно взаимосвязаны. Любой причинный фактор обуславливает, как правило, несколько механизмов повреждения. Вот почему изолированное выделение отдельных патогенетических механизмов оправдано лишь с точки зрения удобства их рассмотрения и понимания.

Основные механизмы повреждения клеток представлены на рисунке 1



Механизмы нарушения энергообеспечения в повреждённой клетке

Действие патогенных факторов приводит к нижеприведенным процессам:

1. Снижение интенсивности ресинтеза АТФ в процессах гликолиза и тканевого дыхания.

Причины:

- ✓ Дефицит кислорода и/или субстратов метаболизма.
- ✓ Снижение активности ферментов тканевого дыхания и гликолиза.
- ✓ Повреждение и разрушение митохондрий (в которых осуществляются реакции цикла Кребса и перенос электронов к молекулярному кислороду, сопряжённый с фосфорилированием АДФ).

2. Расстройства механизмов транспорта энергии АТФ от мест ресинтеза к эффекторным структурам клетки (рис. 2).

Системы транспорта энергии могут быть повреждены различными патогенными агентами, в связи с чем (даже на фоне высокого общего содержания АТФ в клетке) может развиваться дефицит АТФ в энергорасходующих структурах.

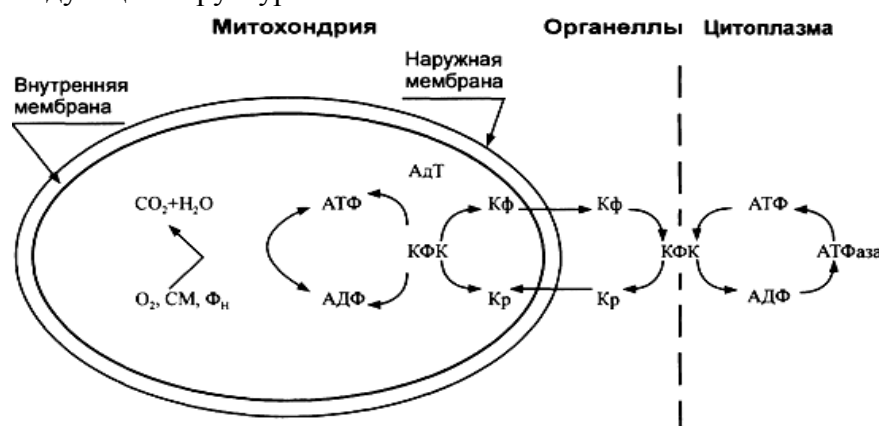


Рис. 2. Расстройства механизмов транспорта энергии АТФ от мест ресинтеза к эффекторным структурам клетки

3. Нарушения использования энергии АТФ эффекторными структурами клетки.

Нарушения энергообеспечения клеток и расстройства их жизнедеятельности могут развиваться в результате повреждения механизмов утилизации энергии (за счёт уменьшения активности АТФаз):

- АТФазы миозина,

- Na^+, K^+ -АТФазы плазмолеммы,
- протонной и калиевой АТФазы,
- Ca^{2+} -АТФазы [Ca^{2+} -насос] и др.

Следовательно, расстройство жизнедеятельности клеток может развиваться даже в условиях нормального или повышенного содержания в клетке АТФ.

Снижение интенсивности ресинтеза АТФ в процессах гликолиза и тканевого дыхания, расстройства механизмов транспорта энергии АТФ от мест ресинтеза к эффекторным структурам клетки, и использования энергии АТФ эффекторными структурами клетки в совокупности приводят к расстройству жизнедеятельности клетки.

1. Механизмы повреждения клеточных мембран и ферментов

Повреждение клеточных мембран и ферментов играет существенную роль в расстройстве жизнедеятельности клетки, а также в переходе обратимых изменений в ней в необратимые.

Свободные радикалы-окислители

В процессе нормальной жизнедеятельности организма постоянно образуются *активные (свободные) радикалы-окислители (СР)*. Радикалы имеют нечетное количество электронов (свободная валентность) и легко вступают в различные химические реакции. Отнимая электроны у различных органических молекул, они тем самым, изменяют их свойства.

Свободнорадикальные процессы и реакции СПОЛ – необходимое звено таких жизненно важных процессов, как осуществляет следующие процессы:

- транспорт электронов в цепи дыхательных ферментов,
- синтез простагландинов и лейкотриенов,
- пролиферация и дифференцировка клеток,
- фагоцитоз,
- метаболизм катехоламинов и др.

Чрезмерная активация свободнорадикальных и перекисных реакций приводит к изменению физико-химических свойств липидов мембран и к образованию структурных дефектов в мембране (т.н. называемых простейших каналов – кластеров).

Изменения физико-химических свойств липидов мембран приводит к изменению конформации липопротеиновых и белковых комплексов, ингибированию активности ферментных систем. Что в свою очередь нарушает рецепцию и процессы передачи гуморальных воздействий, трансмембранного переноса ионов, генерации и проведения нервных импульсов, обмена веществ, межклеточных взаимодействий. Образование трансмембранных каналов проницаемости (неконтролируемый ток катионов и др. молекул органических и неорганических веществ в клетку и из неё) ведет в конечном итоге к гибели клетки. Изменения образования структурных дефектов в мембране, фрагментация мембран также ведет к гибели клетки.

Чрезмерной активации свободнорадикальных и перекисных реакций препятствуют *факторы антиоксидантной защиты клеток*, которые ограничивают или даже прекращают свободнорадикальные и перекисные реакции, т.е. оказывают *антиоксидантный эффект*.

Одним из таких процессов является взаимодействие радикалов и гидроперекисей липидов между собой, что ведёт к образованию «нерадикальных» соединений.

Значительная активация гидролаз

Состав и состояние мембран могут модифицировать не только свободнорадикальные и липопероксидные процессы, но также:

- *Липазы*: мембраносвязанные, лизосомальные, свободные (солюбилизованные)
- *Фосфолипазы*
- *Протеазы*

Механизм активации гидролаз патогенным фактором следующий. Патогенный фактор увеличивает активность и/или содержание в клетке гидролаз, что приводит к интенсивному гидро-

лизу фосфолипидов и белков мембраны, а также ферментов. Эти процессы значительно повышают проницаемость мембран и снижают кинетические свойства ферментов

Внедрение амфифильных соединений в мембрану

Активация липопероксидных реакций и гидролаз (главным образом липаз и фосфолипаз) ведет к накоплению в клетке амфифильных веществ (гидроперекиси липидов, СЖК, фосфолипиды, в частности глицерофосфолипиды, фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины), что в свою очередь приводит к массивованному внедрению амфифилов в мембраны и формирование обширных кластеров и микроразрывов в них.

Расстройства реакций обновления мембран

Действие повреждающего фактора ведет к существенному подавлению репаративного синтеза альтерированных или утраченных липидных, белковых, липопротеидных, гликопротеидных и других молекул мембран, а также к их синтезу *de novo*. Что в свою очередь приводит к недостаточной эффективности восстановлению мембран и потенцированию степени и масштаба повреждения мембранного аппарата клеток.

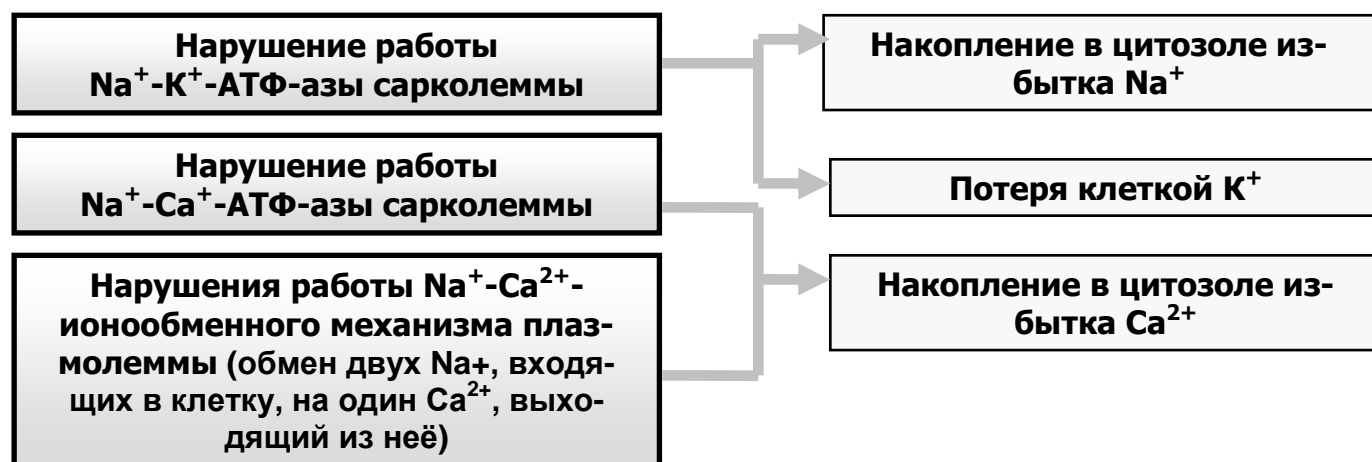
Нарушения конформации макромолекул

Изменение конформации макромолекул нарушает энергообеспечения клеток и вызывает отклонения физико-химических параметров клетки от нормы. Это ведет к изменениям третичной и четвертичной структуры макромолекул, искажает или полностью утрачивает их функций, в том числе к подавляет каталитическую активность ферментов, что значительно изменяет физико-химическое состояние клеточных мембран.

Перерастяжение и разрыв клеточных мембран

Расстройства клеточного метаболизма ведет к избытку в клетках гидрофильных молекул органических соединений (молочной и пировиноградной кислоты, альбуминов, глюкозы и др.) и ионов. Это значительно увеличивает осмотическое и онкотическое давление в клетках, вызывает гипергидратацию клеток и проявляется перерастяжением и разрывом мембран набухших клеток и мембранных органоидов.

2. Механизм дисбаланса ионов и воды в клетке



Ионный дисбаланс характеризуется изменением соотношения отдельных ионов в цитозоле и нарушением трансмембранного соотношения ионов как по обе стороны плазмолеммы, так и внутриклеточных мембран.

В наибольшей мере это относится к K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , т.е. ионам, которые принимают участие в таких жизненно важных процессах, как возбуждение, проведение потенциалов действия (ПД), электромеханическое сопряжение и др.

Последствие ионного дисбаланса

- Гипергидратация клеток
- Гипогидратация клеток
- Нарушения электрогенеза в клетке (изменение характеристик МП и ПД)
- Расстройство жизнедеятельности клетки

3. Механизм нарушения в геноме и/или нарушения механизмов экспрессии генов

Генетические нарушения в клетке:

Повреждения ядерного генома и/или механизмов экспрессии генов, репликации и репарации ДНК, клеточного цикла – *существенные механизмы альтерации*, имеющие далеко идущие последствия. Эти повреждения особенно важны для малигнизации клеток и процессов онкогенеза.

Повреждение клетки и её гибель могут произойти при *прямом* или *опосредованном* действии на генетический аппарат клетки патогенных агентов различного характера.

Наиболее значимые причины повреждений ДНК:

- *разрушение фрагментов ДНК* при воздействии на неё сверхсильных патогенных агентов;
- *расщепление ДНК* при значительной активации нуклеаз (предсуществующих или синтезирующихся *de novo*);
- *деградация ДНК* активированными трансферазами, что сопровождается разрывами межнуклеотидных связей.

К генетическим нарушениям в клетке, которые ведут к расстройствам ее жизнедеятельности относятся:

- ✓ Мутации
- ✓ Экспрессия патогенного гена (?)
- ✓ Нарушение экспрессии «нормального» гена
- ✓ Внедрение в геном фрагмента чужеродной ДНК
- ✓ Нарушения репликации, транскрипции, трансляции, репарации ДНК
- ✓ Расстройства клеточного цикла

4. Механизм расстройства регуляции функций клеток

Нарушения жизнедеятельности клетки могут быть результатом расстройств одного или нескольких уровней реализации регуляторных механизмов.

Все виды информационных межклеточных взаимодействий описаны в рамках концепции «сигнал-ответ», основы которой заложил *Пауль Эрлих*. Межклеточные информационные взаимодействия укладываются в следующую схему: *сигнал → рецептор → второй посредник → ответ*

Межклеточные информационные сигналы:

Сигналы:

Передачу сигналов от клетки к клетке осуществляют сигнальные молекулы (первый посредник), вырабатываемые в одних клетках и специфически воздействующие на другие – клетки-мишени. Специфичность воздействия сигнальных молекул определяют рецепторы клетки-мишени, связывающие только собственные лиганды (сигнальные молекулы).

Все лиганды (в зависимости от их физико-химической природы) подразделяют на полярные (точнее – гидрофильные) и аполярные (жирорастворимые).

Гидрофильные молекулы (нейромедиаторы, цитокины, пептидные гормоны, Аг) не проникают через плазматическую мембрану и связываются с рецепторами плазмолеммы (мембранные рецепторы).

Жирорастворимые молекулы (стероидные и тиреоидные гормоны) проникают через плазмолемму и связываются с рецепторами внутри клетки (ядерные рецепторы).

Рецепторы:

Описаны три класса клеточных рецепторов: *мембранные, ядерные, сиротские*.

Расстройства взаимодействия БАВ с клеточными рецепторами *изменяют характер клеточного ответа* на регулирующий стимул. Пример: накопление токсичных продуктов СПОЛ при ишемии миокарда изменяет физико-химические свойства мембран. Это сопровождается нарушением реакций сердца на норадреналин и ацетилхолин, воспринимающихся рецепторами мембраны клеток.

Патогенные факторы модифицируют характер клеточного ответа на регулирующий стимул путем:

- Изменения числа рецепторов клетки к БАВ
- Изменения чувствительности рецепторов клетки к БАВ
- Нарушения конформации рецепторных макромолекул
- Изменения липидного окружения мембранных рецепторов
- Модификации характера клеточного ответа на регулирующий стимул

Вторые посредники:

Внутриклеточные сигнальные молекулы (вторые посредники) передают информацию с мембранных рецепторов на эффекторы (исполнительные молекулы), опосредующие ответ клетки на сигнал.

Вторые посредники представлены многочисленным классом соединений:

- ◆ циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ),
- ◆ инозитолтрифосфат,
- ◆ диацилглицерол,
- ◆ Ca^{2+} .

Расстройства регуляции функции на уровне вторых посредников:

На уровне внутриклеточных вторых посредников (мессенджеров), образующихся в ответ на действие первых посредников (гормонов и нейромедиаторов), возможны многочисленные расстройства регуляции функции клеток. Пример: нарушение формирования МП в кардиомиоцитах при накоплении в них избытка цАМФ (это является одной из возможных причин развития аритмий сердца).

Ответы клеток-мишеней:

Функции клеток являются следствием реализации генетической информации (например, транскрипция, посттрансляционная модификация) и крайне разнообразны:

- ✱ изменения характера функционирования,
- ✱ стимуляция или подавление активности,
- ✱ перепрограммирование синтезов и т.д.

Расстройства регуляции функции на уровне ответа на сигнал

На уровне *метаболических процессов*, регулируемых вторыми посредниками или другими внутриклеточными факторами возможны многочисленные расстройства. *Пример: нарушение активации клеточных ферментов* (например, в связи с дефицитом цАМФ или цГМФ), может существенно изменить *интенсивность метаболических реакций* и как следствие – привести к *расстройству жизнедеятельности клетки*.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ КЛЕТОК

Повреждение клеток характеризуется развитием разнообразных изменений не только в поражённых клетках, но и в других гистологических элементах, составляющих ткани, органы и их системы.

Классификация типовых форм патологии эклектична. Исторически она включает:

- ✓ дистрофии,

- ✓ дисплазии,
- ✓ некроз,
- ✓ апоптоз,
- ✓ нарушения отдельных субклеточных структур и компонентов.

Дистрофии

Клеточные дистрофии – нарушения обмена веществ, сопровождающиеся расстройством функций клеток, пластических процессов в них, а также структурными изменениями, ведущими к нарушению жизнедеятельности клеток.

Механизмы дистрофии

Механизмы дистрофий разнообразны. К числу ведущих относятся следующие:

- *синтез* аномальных, в норме не встречающихся в клетке, веществ (например, белково-полисахаридного комплекса – амилоида);
- *избыточное превращение* одних соединений в другие (например, жиров и углеводов в белки, углеводов в жиры);
- *декомпозиция* (фанероз): распад субклеточных структур и/или веществ (например, белково-липидных комплексов мембран);
- *инфильтрация* клеток и межклеточного вещества органическими и неорганическими соединениями (например, ЛПНП и Ca^{2+} клеток интимы артерий при атеросклерозе).

Виды клеточных дистрофий

Основным критерием классификации клеточных дистрофий является преимущественное нарушение метаболизма отдельных классов веществ. Согласно этому, различают:

- диспротеинозы (белковые дистрофии),
- липидозы (жировые дистрофии),
- диспигментозы (пигментные дистрофии),
- углеводные и минеральные дистрофии.

Отдельную группу составляют тезауризмозы (болезни накопления).

Диспротеинозы

Для белковых дистрофий характерно изменение физико-химических свойств клеточных белков и как следствие – нарушение их ферментативной и структурной функций.

Различают зернистую, гиалиново-капельную и гидропическую дистрофии. Эти разновидности диспротеинозов – последовательные этапы нарушений обмена белков, приводящие к некрозу клеток.

Чаще диспротеинозы являются приобретёнными (вторичными). Реже встречаются первичные (наследуемые и врождённые) их варианты. Обычно эти последние – результат ферментопатий и обусловлены нарушениями обмена аминокислот, например цистеина (цистиноз), фенилпировиноградной кислоты (фенилкетонурия), тирозина (тирозиноз) и некоторых других.

Зернистая дистрофия. При зернистой дистрофии в цитоплазме появляются гранулы (зёрна) белка вследствие его инфильтрации (проникновения) из межклеточной жидкости, превращения углеводов и жиров в белки, распада ЛП цитоплазмы и мембран и нарушений энергообеспечения клеток.

Гиалиновая дистрофия. Гиалиновая дистрофия характеризуется накоплением в цитозоле белковых гиалиноподобных ацидофильных включений – «капель» (отсюда другое название этой разновидности дистрофии – «гиалиново-капельная»). Одновременно с этим появляются признаки деструкции клеточных органелл. Причина гиалиновой дистрофии – значительное повышение проницаемости клеточных мембран.

Гидропическая дистрофия. Гидропическая (водяночная, вакуольная) дистрофия в виде

наполненных жидкостью вакуолей, набухания органелл и других признаков внутриклеточного отёка развивается при повышении онкотического давления в клетке и избыточной гидратации белковых мицелл. Наиболее часто гидропическая дистрофия наблюдается при воздействии гипоксии, ионизирующей радиации, микробных и паразитарных токсинов.

Липидозы

К липидам относят различные по химическому составу гидрофобные вещества.

Для липидозов (жировых дистрофий) характерно увеличение содержания внутриклеточных липидов, появление липидов в клетках, где они в норме отсутствуют, а также образование липидов аномального химического состава.

Различают липидозы первичные (наблюдаются, как правило, при ферментопатиях: ганглиозидлипидоз, цереброзидлипидоз, сфингомиелинлипидоз и др.) и вторичные (вызванные различными патогенными факторами: этанолом, соединениями фосфора, четырёххлористым углеродом, некоторыми ЛС – цитостатиками, антибиотиками, барбитуратами и др.). Вторичные липидозы, подобно диспротеинозам, наиболее часто выявляются в клетках миокарда, печени, почек, мозга и носят соответствующие названия (жировая дистрофия сердца, печени, почек, мозга).

Углеводные дистрофии

Углеводные дистрофии характеризуются нарушениями обмена полисахаридов (гликогена, мукополисахаридов) и гликопротеинов (муцина, мукоидов).

Дистрофии при нарушении метаболизма полисахаридов. При нарушениях метаболизма полисахаридов в клетках можно наблюдать уменьшение содержания углеводов (например, гликогена при СД), отсутствие углеводов (агликогенозы) и накопление избытка углеводов (например, гликогенная инфильтрация клеток, гликогенозы).

Причины этих дистрофий: эндокринопатии (например, инсулиновая недостаточность) и ферментопатии (отсутствие или низкая активность ферментов, принимающих участие в синтезе и распаде углеводов).

Дистрофии при нарушении метаболизма гликопротеидов

Углеводные дистрофии, связанные с нарушением метаболизма гликопротеинов, характеризуются, как правило, накоплением муцинов и мукоидов, имеющих слизистую консистенцию (в связи с этим их называют также слизистыми дистрофиями).

Причины: эндокринные расстройства (например, недостаточная продукция или низкая активность гормонов щитовидной железы) и прямое повреждение клеток различными патогенными факторами.

Пигментные дистрофии

Клеточные пигменты (хромопротеиды) – соединения, состоящие из белка и хромофора.

Виды пигментов

- гемоглобиногенные, или железозависимые (ферритин, гемосидерин, билирубин, гематин, порфирин);
- протеиногенные, или тирозиногенные (меланин, адренохром, пигменты охроноза и энтерохромафинных клеток);
- липидогенные, или липопротеиногенные (липофусцин, гемофусцин, цероид, липохромы).

Виды диспигментозов

Пигментные дистрофии (диспигментозы) классифицируют в зависимости от их происхождения, механизма развития, структуры пигмента, проявлений и распространённости. Виды пигментных дистрофий:

● По происхождению:

- Первичные (наследственные, врождённые)
- Вторичные, приобретённые (возникающие под действием патогенных агентов в постнатальном периоде)

- **По механизму развития:**
 - Обусловленные дефектами ферментов (ферментопатиями) метаболизма пигмента
 - Связанные с изменением содержания и/или активности ферментов транспорта пигментов через мембраны клетки Вызванные повреждением мембран клеток
 - Обусловленные накоплением избытка пигментов в фагоцитирующих клетках
- **По структуре пигмента:**
 - Гемоглобиногенные, железозависимые
 - Протеиногенные, тирозиногенные
 - Липидогенные, липопротеиногенные
- **По проявлениям:**
 - Появление в клетке пигмента, в норме в ней отсутствующего
 - Накопление избытка пигмента, образующегося в клетке в норме
 - Уменьшение количества пигмента, образующегося в клетке в норме
- **По распространённости:**
 - Местные (регионарные)
 - Общие (распространённые, системные)

Группы диспигментозов

- ❖ **Гемоглобиногенные (железозависимые) диспигментозы:** гемосидероз, гемохроматоз, гемомеланоз, порфирии, а также накопление избытка прямого билирубина в гепатоцитах. Большинство *гемоглобиногенных пигментов* относятся к продуктам катаболизма НЬ. Некоторые из них (ферритин, гемосидерин) образуются с участием железа, всасывающегося в кишечнике. Наиболее частыми из гемоглобиногенных *диспигментозов* являются гемохроматоз и порфирия.
- ❖ **Протеиногенные (тирозиногенные) диспигментозы** проявляются усилением или ослаблением пигментации тканей локального или общего характера продуктами метаболизма тирозина.
 - Усиление *пигментации*: меланоз и охроноз.
 - Ослабление *пигментации* тканей или отсутствие пигмента в их клетках: альбинизм.
- ❖ **Липидогенные диспигментозы** характеризуются увеличением количества в клетках пигментов липидного и липопротеидного характера: липофусцинозы.

Минеральные дистрофии

Из минеральных дистрофий наибольшее значение имеют нарушения обмена кальция, калия, железа, цинка, меди в виде отложения солей этих химических элементов (например, кальцинозы, сидерозы, отложение меди при гепатоцеребральной дистрофии).

Тезауризмозы (болезни накопления) – накопление избытка различных веществ в клетках, что сопровождается нарушением их структуры и функции, а также интенсивности и характера метаболических и пластических клеточных процессов. Практически все тезауризмозы – результат наследственных ферментопатий, передающихся, как правило, по аутосомно-рецессивному типу. В отдельные группы принято выделять болезни накопления лизосомные и пероксисомные.

В зависимости от типа накапливающихся веществ тезауризмозы подразделяют на липидные (липидозы), гликогеновые (гликогенозы), аминокислотные, нуклеопротеиновые, мукополисахаридные (мукополисахаридозы), муко-липидные (муколипидозы). Наиболее распространёнными разновидностями тезауризмозов являются липидные и гликогеновые.

Дисплазии

Дисплазии – нарушения дифференцировки клеток, сопровождающиеся стойкими изменениями их структуры, метаболизма и функции, ведущими к нарушению их жизнедеятельности

Дифференцировка клеток определяется генетической программой, но реализация этой программы в существенной мере зависит от сложных взаимодействий ядра и цитоплазмы, микроокружения клетки, влияния на клетку БАВ и многих других факторов. Именно поэтому даже при одном и том же отклонении в геноме различных клеток проявления дисплазии могут носить «раз-

ноликий» характер.

Среди дисплазии выделяют метаплазии, характеризующиеся замещением в конкретном органе характерных для него клеток клетками другого типа. Существенно, что клеточные дисплазии лежат в основе опухолевого роста и в клинической практике рассматриваются как предраковые состояния.

Как правило, при дисплазиях клетки увеличены в размерах, имеют неправильную, причудливую форму («клетки-монстры»), соотношение различных органелл в них диспропорционально. Нередко в таких клетках обнаруживаются различные включения и признаки дистрофических процессов.

Примеры дисплазии:

- *Образование мегалобластов* в костном мозге при витамин В12-дефицитной анемии.
- *Появление серповидных эритроцитов* при патологии НЬ.
- *Наличие крупных «нейронов-монстров»* при поражении коры головного мозга (туберозный склероз).
- *Образование многоядерных гигантских клеток* со своеобразным расположением хроматина при болезни Реклингхаузена.

Примеры метаплазии:

- Хронические воспалительные заболевания лёгких, а также дефицит витамина А, курение приводят к появлению в однослойном мерцательном эпителии бронхов *островков многослойного плоского эпителия*.
- *Фиброзно-кистозная болезнь молочной железы*. В грудной железе возможно появление клеток, характерных для апокриновых потовых желёз.
- *Хронический цервицит*. Возможно замещение цилиндрического эпителия многослойным плоским.
- *Берретта пищевода*. В результате рефлюкса кислого содержимого желудка многослойный плоский эпителий слизистой оболочки пищевода замещается однослойным эпителием, характерным для тонкой кишки.
- *Оссифицирующий миозит*. Скелетные мышечные волокна замещаются фиброзной тканью, содержащей очаги костной ткани.
- *Гетеротопная оссификация* возможна в рубцовой ткани (например, в лёгком).

ГИБЕЛЬ КЛЕТКИ

Развитие многоклеточного организма, формирование тканей и их функционирование предполагают наличие баланса между пролиферацией, дифференцировкой и **гибелью клеток**. Они погибают в разных ситуациях, как физиологических, так и патологических. Массовую гибель клеток в раннем онтогенезе называют запрограммированной. Клетки, выполнившие свои функции, погибают в течение всей жизни организма. Они гибнут при повреждении и некрозе ткани, а также при различных заболеваниях, избирательно поражающих отдельные типы клеток (дегенерация).

Известно два качественно различных варианта смерти клеток: **некроз** и **апоптоз**.

Некроз

Некроз (от греч. *nekros* – мертвый) – омертвление, гибель клеток и тканей в живом организме под воздействием болезнетворных факторов. Некроз является завершающим этапом клеточных дистрофий или следствием прямого действия на клетку повреждающих факторов значительной (разрушающей) силы.

Некроз:

- ✓ развивается при чрезмерной альтерации клетки,
- ✓ не требует затрат энергии,
- ✓ генетически не контролируется: не зависит от управляющих сигналов местного и центрального происхождения («анархических путей гибели»),

- ✓ представляет определенную угрозу окружающим структурам (сопровождается развитием воспалительного процесса).

Некроз проявляется в набухании, денатурации и коагуляции (слипании) цитоплазматических белков, беспорядочной фрагментации ДНК, разрушении клеточных органел, переваривании содержимого клетки лизосомальными ферментами, вышедшими из лизосом. Клетка набухает и лопаётся. Содержимое омертвевшей клетки выбрасывается во внеклеточную среду, где частицы мёртвых клеток вылавливаются специализированными клетками иммунной системы, и эта защитная реакция организма сопровождается острым воспалительным процессом в области некроза.

Значение некроза определяется его сущностью – «местной смертью» и исключением из функции таких зон, поэтому некроз жизненно важных органов, особенно крупных участков их, нередко ведёт к смерти. Таковы инфаркты миокарда, ишемические некрозы головного мозга, некрозы коркового вещества почек, прогрессирующий некроз печени, острый панкреатит, осложнившийся панкреонекрозом. Нередко омертвление ткани является причиной тяжёлых осложнений многих заболеваний (разрыв сердца при миомаляции, параличи при геморрагическом и ишемическом инсультах, инфекции при массивных пролежнях, интоксикации в связи с воздействием на организм продуктов тканевого распада, например, при гангрене конечности и т.д.).

Клинические проявления некроза могут быть самыми разнообразными. Патологическая электрическая активность, возникающая в областях некроза в мозге или миокарде, может приводить к эпилептическим припадкам или сердечной аритмии. Нарушение перистальтики в некротизированной кишке может вызвать функциональную (динамическую) кишечную непроходимость. Часто наблюдаются кровоизлияния в некротизированную ткань, например, кровохаркание (haemoptysis) при некрозе лёгкого.

Паранекроз и некробиоз

Некрозу предшествуют **паранекроз** (метаболические и структурные изменения ещё обратимы) и **некробиоз**. На этапе некробиоза патогенные изменения приобретают необратимый характер и приводят к некрозу. Основные звенья патогенеза некроза те же, что и при повреждении клеток, но при развитии некроза они максимально интенсифицированы и развиваются на фоне недостаточности адаптивных механизмов (защиты и регенерации повреждённых структур, компенсации нарушенных процессов в клетке).

Лизис и аутолиз

Некротизированные клетки подвергаются деструкции (лизис) при помощи лизосомных ферментов и свободных радикалов. **Гидролиз** внутриклеточных компонентов и межклеточного вещества происходит под влиянием ферментов лизосом альтерированных клеток. Высвобождению лизосомных ферментов способствует развитие внутриклеточного ацидоза. Деструкция повреждённых компонентов клеток осуществляется при участии **активных форм O_2 и свободных радикалов**. Известны факты интенсификации свободнорадикальных и липопероксидных реакций при остром воспалении, механическом повреждении, на определённых этапах инфаркта (частной формы некроза, развивающегося вследствие нарушения кровоснабжения ткани), опухолевого роста (сопровождается гибелью большого числа как злокачественных, так и окружающих нормальных клеток) и других патологических процессах. Эти два механизма обеспечивают саморазрушение структур клетки (**аутолиз**).

Разрушение повреждённых и некротизированных клеток происходит и при участии других клеток – фагоцитов, а также микроорганизмов. В отличие от аутолитического распада, последний механизм обозначают как **гетеролитический**.

Апоптоз

Апоптоз (от греч. *apoptosis* – «отпадающий») – форма гибели отдельных клеток, возникающая под действием вне- или внутриклеточных факторов, осуществляющаяся путём активации специализированных внутриклеточных процессов, регулируемых определёнными генами.

Таким образом, апоптоз – **программированная гибель клетки**. В этом его принципиальное отличие от некроза. Другое принципиальное отличие апоптоза от некроза состоит в том, что

программу апоптоза запускает информационный сигнал, тогда как некроз клетки развивается под влиянием повреждающего агента. В финале некроза происходит лизис клетки и освобождение её содержимого в межклеточное пространство, тогда как апоптоз завершается фагоцитозом фрагментов разрушенной клетки. Некроз – всегда патология, тогда как апоптоз наблюдается в ходе многих естественных процессов, а также при адаптации клетки к повреждающим факторам. Апоптоз – в отличие от некроза – энергозависим и требует синтеза РНК и белков.

В процессе апоптоза в клетке задействованы сложные молекулярные каскады, в результате реализации которых происходит сморщивание цитоплазматической мембраны, уменьшение объёма клетки, разрывы нитей ядерной ДНК, конденсация хроматина по периферии ядра, последующий распад ядра на части. В конечной стадии апоптоза фрагментации подвергаются сами клетки с формированием так называемых *апоптозных телец* – окружённых мембраной фрагментов клеток, включающих остатки органелл, цитолеммы, цитоплазмы, хроматина. Клетки, вошедшие в апоптоз, и апоптозные тельца фагоцитируются макрофагами и гранулоцитами; при этом выброса клеточного содержимого не происходит и местное воспаление не возникает.

Значение апоптоза. Апоптоз как генетически запрограммированное самоубийство клетки играет ключевую роль в ряде процессов развития организма, его нормальной жизнедеятельности и регенерации тканей. Данное явление повсеместно используется живыми организмами в целях контролируемой ликвидации клеток на разных стадиях развития особи.

- **Поддержание нормальных процессов морфогенеза.** Запрограммированная гибель клеток – естественный процесс массовой гибели клеток и элиминации целых клонов в ходе эмбрионального развития, гистогенеза и морфогенеза органов. В данном случае речь идёт о гибели клеток, не достигших состояния терминальной дифференцировки. Примером служит запрограммированная гибель нейробластов (от 25 до 75%) на определённых этапах развития мозга. Апоптоз делает возможным формирование частей тела в результате отмирания ненужных участков тканей; так, наши ладони формируются именно путём разрушения клеток в межпальцевых промежутках.
- **Поддержание клеточного гомеостаза.** Клетки, выполнившие свою функцию, гибнут путём апоптоза. Например, гибель клеток в активно пролиферирующих и самообновляющихся популяциях – эпителиоцитов кишечника, зрелых лейкоцитов, эритроцитов. Гибель клеток, выполнивших свою функцию, наблюдают при удалении клонов иммунокомпетентных клеток при иммунном ответе. Эозинофилы погибают после дегрануляции. К известным примерам гормон-зависимой апоптотической гибели клеток относится отторжение эндометрия во время менструального цикла, атрофия простаты после кастрации и регрессия молочной железы после прекращения лактации.

Механизм гибели клеток, достигших состояния терминальной дифференцировки и выполнивших свою функцию, изучен недостаточно, но ясно, что он генетически детерминирован. Так, экспрессия гена *fos* служит маркером терминальной дифференцировки и одновременно предшествует гибели клеток.

- **Дегенерация.** При некоторых патологических состояниях наблюдают относительно избирательную гибель клеток, например, в нервной системе при боковом амиотрофическом склерозе (болезнь Шарко) и болезни Альцгеймера. Врождённая форма бокового амиотрофического склероза обусловлена мутацией гена *Cu/Zn-супероксиддисмутазы 1*. Продукт дефектного гена не способен ингибировать ИЛ-1 β -конвертирующий фермент и образующийся ИЛ-1 β воздействует на двигательные нейроны и вызывает их апоптоз.
- **Селекция разновидностей клеток внутри популяции.** Ликвидации аутоагрессивных Т-клеток в процессе развития тимуса или удаления лимфоцитов после реализации иммунного ответа; устранение клеток тканей, подвергшихся воздействию цитотоксических Т-лимфоцитов или естественных киллеров.

С помощью апоптоза происходит выбраковка ненужных и опасных для организма клонов лимфоцитов (аутоагрессивных). Сравнительно недавно показано значение программиро-

ванной гибели клеток в защите «иммунологически привилегированных» зон (внутренние среды глаза и семенников). При прохождении гистогематических барьеров данных зон (что случается редко), эффекторные Т-лимфоциты гибнут. Включение механизмов их смерти обеспечивается при взаимодействии Fas-лиганда барьерных клеток с Fas-рецепторами Т-лимфоцита, тем самым предотвращается развитие аутоагрессии.

- **Старение** (например, путём гормонозависимой инволюции клеток эндометрия и атрезии фолликулов яичников у женщин в менопаузе, ткани простаты и яичек у пожилых мужчин).
- **Трансфекция.** Внедрение в клетку нуклеиновой кислоты вируса (например, при вирусном гепатите, миокардите, энцефалите, СПИДе).
- **Повреждение клетки.** Воздействие на клетку агентов, повреждающих её, но не приводящих к некрозу (например, высокой температуры, радиации, цитостатиков, гипоксии). Увеличение интенсивности этих воздействий приводит как обычно к некрозу.
- **Опухолевый рост** (апоптоз выявляется как при формировании опухолевого узла, так и при его деструкции).

Патология, связанная с нарушением апоптоза

❖ **Заболевания, связанные с ослаблением апоптоза**

- ✓ Аутоиммунные процессы.
- ✓ Злокачественные опухоли.

❖ **Заболевания, связанные с усилением апоптоза**

- ✓ Врождённые аномалии (синдром Дауна и др.).
- ✓ Болезни крови (цитопении) – миелодисплазии, тромбоцитопении, апластическая, B₁₂- и фолиевоедефицитные анемии, нейтропения.
- ✓ Инфекционные (бактериальные) заболевания
- ✓ Вирусные инфекционные заболевания (в том числе СПИД). Индукторами апоптоза при СПИДе служат вирусные факторы, в частности gp120, взаимодействующий с CD4.
- ✓ Дистрофические заболевания нервной системы: боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, спинальная мышечная атрофия.
- ✓ Инфаркт миокарда (преобладание апоптоза миоцитов в период «реперфузии» миокарда).
- ✓ Токсический гепатит (апоптоз гепатоцитов под действием ядов, в том числе этанола).

Механизм апоптоза

При реализации апоптоза условно можно выделить четыре стадии: инициация → программирование → реализация программы → удаление погибшей клетки.

1. Стадия инициации

На этой стадии информационные сигналы рецептируются клеткой. Патогенный агент либо сам является сигналом, либо обуславливает генерацию сигнала в клетке и его проведение к внутриклеточным регуляторным структурам и молекулам.

Иницирующие апоптоз стимулы могут быть трансмембранными или внутриклеточными.

➤ **Трансмембранные сигналы:**

- **Отрицательные сигналы:** отсутствие или прекращение воздействия на клетку факторов роста, цитокинов, регулирующих деление и созревание клетки, а также гормонов, контролирующих развитие клеток.

В норме действие названных выше групп БАВ на мембранные рецепторы обеспечивает *подавление программы гибели клеток* и нормальную их жизнедеятельность. Напротив, их отсутствие или снижение эффектов «освобождает» программу апоптоза. Так, для нормальной жизнедеятельности ряда нейронов необходимо постоянное наличие нейротрофических факторов. Их устранение или снижение эффектов на нервные клетки может привести к включению программы смерти нейрона.

- *Положительные сигналы* в итоге генерируют запуск программы апоптоза. Так, связывание ФИО (FasL) с его мембранным рецептором CD95 (Fas) активирует программу смерти клетки.
- *Смешанные сигналы* являются комбинацией воздействий сигналов первой и второй групп. Так, апоптозу подвергаются лимфоциты, простимулированные митогеном, но не проконтактировавшие с чужеродным Аг. Погибают и те лимфоциты, на которые воздействовал Аг, но не получившие других сигналов, например митогенного или от HLA.

➤ **Внутриклеточные сигналы:**

Среди внутриклеточных стимулов апоптоза зарегистрированы избыток H^+ , свободные радикалы липидов и других веществ, повышенная температура, внутриклеточные вирусы и гормоны, реализующие свой эффект через ядерные рецепторы (например, глюкокортикоиды).

2. Стадия программирования

На стадии программирования (контроля и интеграции процессов апоптоза) специализированные белки либо *реализуют сигнал к апоптозу* путём активации исполнительной программы (её эффекторами являются цистеиновые про-теазы – каспазы и эндонуклеазы), либо блокируют потенциально летальный сигнал.

Выделяют два (не исключających друг друга) варианта реализации стадии программирования: 1) путём прямой активации эффекторных каспаз и эндонуклеаз (минуя геном клетки) и 2) опосредованной через геном передачи сигнала на эффекторные каспазы и эндонуклеазы.

Прямая передача сигнала осуществляется через адапторные белки, гранзимы и цитохром С.

Адапторные белки. В качестве адапторного белка выступает, например, каспаза-8. Так реализуют своё действие цитокины Т-лимфоцитов-киллеров в отношении чужеродных клеток, ФНО и другие лиганды CD95.

Цитохром С. Выделяясь из митохондрий, цитохром С вместе с белком Араф-1 и каспазой-9 формирует комплекс активации (апоптосому) эффекторных каспаз. Каспаза-8 и каспаза-9 активируют эффекторные каспазы (например, каспазу-3), которые участвуют в протеолизе белков.

Гранзимы. Эти протеазы выделяют цитотоксические Т-лимфоциты, протеазы проникают в клетки-мишени через цитоплазматические поры, предварительно сформированные перфоридами. Гранзимы активируют аспартатспецифические цистеиновые протеазы клетки-мишени, подвергающейся апоптозу.

Прямая передача сигнала наблюдается обычно в безъядерных клетках, например в эритроцитах.

Опосредованная передача сигнала через геном. Кодрующие промоторы апоптоза.

Белки-ингибиторы апоптоза (например, продукты экспрессии антиапоптозных генов Bcl-2, Bcl-XL) блокируют апоптоз (например, путём уменьшения проницаемости мембран митохондрий, тем самым уменьшая вероятность выхода в цитозоль одного из пусковых факторов апоптоза – цитохрома С).

Белки-промоторы апоптоза (например, белки, синтез которых контролируется генами Bad, Bax, антионкогенами Rb или p53) активируют эффекторные каспазы и эндонуклеазы.

3. Стадия реализации программы

Стадия реализации программы апоптоза (исполнительная, эффекторная) состоит в собственно гибели клетки, осуществляемой посредством активации протеолитического и нуклеолитического каскадов.

Непосредственными исполнителями процесса «умертвления» клетки являются Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимые эндонуклеазы (катализируют распад нуклеиновых кислот) и эффекторные каспазы (подвергают протеолитическому расщеплению различные белки, в том числе белки цитоскелета, ядра, регуляторные белки и ферменты).

В результате разрушения белков и хроматина в процессе апоптоза клетка подвергается де-струкции. В ней формируются и от неё отпочковываются фрагменты, содержащие остатки орга-нелл, цитоплазмы, хроматина и цитолеммы – апоптозные тельца.

4. Стадия удаления фрагментов погибших клеток

На поверхности апоптозных телец экспрессируются лиганды, с которыми взаимодействуют рецепторы фагоцитирующих клеток. Фагоциты быстро обнаруживают, поглощают и разрушают апоптозные тельца. Благодаря этому содержимое разрушенной клетки не попадает в межклеточ-ное пространство и при апоптозе отсутствует воспалительная реакция. Этот признак отличает апо-птоз от некроза, который сопровождается развитием перинекротического воспаления.

Компенсаторно-приспособительные процессы в клетке при её повреждении

Комплекс адаптивных реакций клеток условно подразделяют на внутриклеточные и меж-клеточные, или системные.

Внутриклеточные адаптивные механизмы

К внутриклеточным адаптивным механизмам относятся следующие реакции и процессы:

- ✓ компенсация нарушений энергетического обеспечения клетки;
- ✓ защита мембран и ферментов клетки;
- ✓ уменьшение выраженности или устранение дисбаланса ионов и воды в клетке;
- ✓ устранение дефектов генетической программы клетки и механизмов её реализации;
- ✓ компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов;
- ✓ снижение функциональной активности клеток;
- ✓ регенерация;
- ✓ гипертрофия;
- ✓ гиперплазия.

Компенсация энергетических нарушений

При повреждении клетки, как правило, в большей или меньшей мере повреждаются мито-хондрии и снижается ресинтез АТФ в процессе тканевого дыхания. Эти изменения служат сигна-лом для включения компенсационных механизмов:

- ✓ увеличения продукции АТФ в системе гликолиза;
- ✓ повышения активности ферментов, принимающих участие в процессах оки-сления и фосфори-лирования (при слабой или умеренной степени повреждения клеток);
- ✓ активации ферментов транспорта энергии АТФ (адениннуклеотидтрансферазы, КФК);
- ✓ повышения эффективности ферментов утилизации энергии АТФ (АТФаз);
- ✓ ограничения функциональной активности клетки;
- ✓ снижения интенсивности пластических процессов в клетке.

Защита мембран и ферментов клетки

- ✓ Ферменты антиоксидантной защиты (СОД, инактивирующая радикалы O_2 ; каталаза и глутати-онпероксидазы, расщепляющие соответственно H_2O_2 и липиды) уменьшают патогенные эф-фекты свободнорадикальных и перекисных реакций.
- ✓ Активация буферных систем клетки ведёт к уменьшению внутриклеточного ацидоза (следст-вие ацидоза – избыточная гидролитическая активность лизосомальных ферментов).
- ✓ Повышение активности ферментов микросом (особенно ферментов эндоплазматической сети) усиливает физико-химическую трансформацию патогенных агентов путём их окисления, вос-становления, деметилирования и т.д.
- ✓ Дерепрессия генов имеет следствием активацию синтеза компонентов мембран (белков, липи-дов, углеводов) взамен повреждённых или утраченных.

Механизмы устранения дисбаланса ионов и воды в клетке

При этом ближайшими задачами являются следующие:

- ✓ *активация процессов* энергетического обеспечения ионных насосов;
- ✓ *повышение активности ферментов*, принимающих участие в транспорте ионов;
- ✓ *изменение интенсивности и характера метаболизма* (например, усиление гликолиза сопровождается высвобождением K^+ , содержание которого в повреждённых клетках уменьшено в связи с повышением проницаемости их мембран);
- ✓ *нормализация внутриклеточных буферных систем* (например, активация карбонатного, фосфатного, белкового буферов способствует восстановлению оптимального соотношения в цитозоле и трансмембранного распределения ионов K^+ , Na^+ , Ca^{2+} и др., в частности, путём уменьшения в клетке H^+).
- ✓ *уменьшение дисбаланса ионов*, в свою очередь, может сопровождаться нормализацией содержания и циркуляции внутриклеточной жидкости, объёма клеток и их органелл.

Механизмы устранения генетических нарушений в клетке

- ✓ Устранение мелкомасштабных изменений в геноме осуществляют деметилазы. Они удаляют метильные группы и лигазы, устраняют разрывы в цепях ДНК, возникающие под действием ионизирующего излучения, свободных радикалов и др.
- ✓ Особое значение имеет репарация ДНК, как эксцизионная, так и рекомбинационная.
- ✓ Устранение нарушений механизмов реализации генетической программы клетки может нормализовать нуклео- и цитотомии, транскрипцию, трансляции и др.

Пример. Перепрограммирование синтезов происходит в порядке адаптации к постоянно действующему фактору. Многие важные для клетки белки кодируются несколькими генами, экспрессия которых приводит к появлению однотипных белков (например, коллагенов, актинов, глобинов, миозинов, кератинов и т.д.), отличающихся функциональными параметрами в рамках выполнения одинаковой физиологической функции (семейства коллагенов, актинов, глобинов и т.д.). Классическим примером такой адаптации являются миозины (перепрограммирование их синтезов изменяет контрактильные свойства мышечных волокон и кардиомиоцитов).

Механизмы регуляции внутриклеточных процессов

В повреждённой клетке наблюдается коррекция контуров обратной связи в метаболических цепочках (например, концентрация конечных продуктов по принципу положительной или отрицательной обратной связи изменяет активность ферментов в начале цепочки).

Снижение функциональной активности клеток

Важным механизмом защиты клетки является снижение выраженности или полное прекращение выполнения клеткой её специфических функций. Это позволяет перераспределить ресурсы и тем самым увеличить возможности адаптации клетки для компенсации изменений, вызванных повреждающим фактором. При этом энергия, уходящая на выполнение специфической клеточной функции, позволяет клетке легче скомпенсировать изменения метаболизма, вызванные повреждающим фактором. В результате степень и масштаб повреждения клеток при действии патогенного фактора существенно снижаются, а после прекращения его действия отмечается более интенсивное и полное восстановление клеточных структур и их функций. К главным механизмам, обеспечивающим временное понижение функции клеток, можно отнести:

- *уменьшение эффекторной импульсации* от нервных центров;
- *снижение числа или чувствительности рецепторов* на поверхности клетки;
- *внутриклеточное регуляторное подавление* метаболических реакций;
- *репрессию активности отдельных генов.*

Стереотипные приспособительные изменения

Адаптация клеток в условиях повреждения происходит не только на метаболическом и функциональном уровнях. Длительное, повторное или значительное повреждение ведёт к существенным структурным перестройкам в клетке, имеющим адаптивное значение. Такая адаптация к действию повреждающих факторов происходит путём стереотипных приспособительных изменений клетки или клеточной системы (атрофия, гипертрофия, гиперплазия, метаплазия, дисплазия).

Например, в условиях хронического венозного застоя в печени кислородное голодание гепатоцитов сопровождается их атрофией.

Белки теплового шока

При воздействии на клетку повреждающих факторов (изменения температуры, гипоксия, химические факторы, инфицирование вирусом и др.) происходит интенсификация синтеза белков теплового шока (HSP, от Heat Shock Prote-ins; по-другому, белки стресса). Это может защитить клетку от повреждений и предотвратить её гибель. Наиболее распространены HSP с Мг 70 000 (hsp70) и 90 000 (hsp90).

Механизм действия этих белков многообразен и состоит в регуляции сборки, свёртывания и развёртывания других белков. Таким образом белки стресса предотвращают накопление в клетке белковых агрегатов. Примером повышенной резистентности, обусловленной белками теплового шока, могут служить опухолевые клетки, которые экспрессируют повышенный уровень HSP70, что защищает их от повреждения и гибели.

Межклеточные адаптивные механизмы

Для межклеточных (системных) механизмов адаптации к повреждению характерно взаимодействие клеток друг с другом. Такое взаимодействие осуществляется несколькими путями.

Пути взаимодействия

- Обмен метаболитами, местными БАВ – цитокинами, ионами.
- Реализация реакций системы ИБН.
- Изменения лимфо- и кровообращения.
- Эндокринные влияния.
- Нервные воздействия.

Примеры адаптивных механизмов

- ❖ **Гипоксия.** Уменьшение содержания кислорода в крови (что приводит или может привести к повреждению клеток, прежде всего мозга) рефлекторно (через раздражение хеморецепторов) стимулирует активность дыхательного центра. В результате увеличивается объём альвеолярной вентиляции, что ликвидирует или уменьшает недостаток кислорода в крови и тканях.
- ❖ **Гипогликемия.** Повреждение клеток в условиях гипогликемии может быть уменьшено в результате увеличения выработки гормонов, способствующих повышению в плазме крови глюкозы (ГПК) и транспорта её в клетки: глюкагона, адреналина, глюкокортикоидов, соматотропного гормона (СТГ) и др.
- ❖ **Ишемия** какого-либо участка ткани, как правило, сопровождается увеличением притока крови к тканям по коллатеральным (обходным) сосудам.
- ❖ **Патогенные факторы антигенной природы** активируют иммунные механизмы защиты. Иммунная система с помощью фагоцитов, АТ и/или Т-лимфоцитов инактивирует эндо- и экзогенные Аг, способные повредить клетки организма.

В норме указанные выше и другие системы обеспечивают адекватное реагирование организма в целом на различные воздействия эндо- и экзогенного происхождения.

В патологии они участвуют в реализации механизмов защиты, компенсации и восстановления повреждённых структур и нарушенных функций клеток, органов и тканей.

Повышение устойчивости к повреждению

Мероприятия и средства активного **повышения устойчивости** интактных клеток к действию патогенных факторов и стимуляции адаптивных механизмов при повреждении клеток приведены на рисунке.

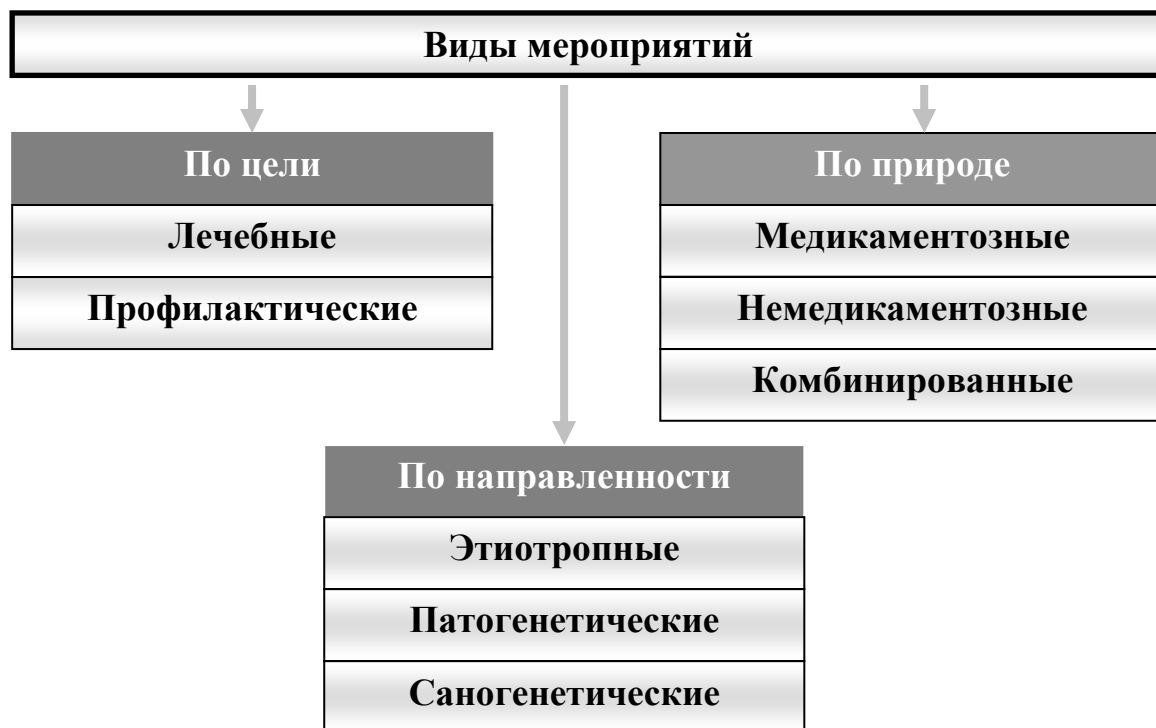


Рис. Повышение устойчивости клеток к действию патогенных факторов и стимуляция адаптивных механизмов при повреждении

ЗАДАНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА САМОПОДГОТОВКИ

Тестовые задания

1. Увеличение содержания свободного ионизированного кальция в клетке сопровождается:

1. увеличением выхода ионов калия из клетки
2. инактивацией протеаз
3. гипергидратацией клетки
4. активацией перекисного окисления липидов

Ответ _____

2. Показателями повреждения клетки являются:

1. уменьшение рН клетки
2. снижение мембранного потенциала
3. увеличение рН клетки
4. увеличение внутриклеточной концентрации ионов натрия
5. увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция
6. увеличение внутриклеточной концентрации ионов калия

Ответ _____

3. Повреждение клетки может возникать

вследствие изменения генетической программы клетки при:

1. экспрессии патологических генов
2. репрессии нормальных генов
3. транслокации генов
4. изменении структуры генов
5. экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости

Ответ _____

4. Одним из последствий повреждения клетки является расстройство регуляции внутриклеточных процессов в результате нарушения:

1. взаимодействия биологически активных веществ с рецепторами клеток
2. эффектов вторых посредников, образующихся в ответ на действие гормонов и нейромедиаторов
3. метаболических процессов, регулируемых циклическими нуклеотидами
4. активности клеточных ферментов
5. пермиссивного действия ферментов

Ответ _____

5. Укажите механизмы повреждения кле-

точных мембран:

1. интенсификация свободнорадикальных и липопероксидных реакций
2. выход лизосомальных гидролаз в цитозоль
3. активация мембранных и внутриклеточных фосфолипаз
4. активация транспорта глюкозы в клетку
5. осмотическая гипергидратация клетки и субклеточных структур
6. адсорбция белков на цитолемме
7. детергентное действие высших жирных кислот и гидроперекисей липидов

Ответ _____

6. Повреждение клетки, обусловленное нарушением её энергетического обеспечения, может возникнуть при:

1. нарушении окислительного фосфорилирования в митохондриях
2. подавлении гликолиза
3. снижении активности адениннуклеотидтрансферазы и креатинфосфокиназы
4. снижении активности Na^+, K^+ -АТФаз плазматической мембраны
5. уменьшения содержания креатина
6. подавлении гликогенолиза
7. снижении активности $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикула

Ответ _____

7. Апоптоз отличается от некроза следующим:

1. возникает при выраженном повреждении клеточных мембран, включая плазматическую
2. обеспечивает удаление “лишних” клеток в физиологических условиях
3. инициирует воспаление
4. сопровождается “сморщиванием” клеток
5. в реализации его механизмов играют роль лизосомальные ферменты
6. в реализации механизмов апоптоза играют роль каспазы цитозоля
7. генетически запрограммирован
8. может возникать при дефиците гормональных факторов

Ответ _____

8. Укажите неферментные факторы ан-

тиоксидантной защиты клеток:

1. двухвалентные ионы железа
2. глюкуронидаза
3. витамин А
4. витамин С
5. витамин Е
6. глутатион

Ответ _____

9. Какие вещества оказывают детергентное действие на клеточные мембраны:

1. неэстерифицированные жирные кислоты
2. лизофосфолипиды
3. лактат
4. жёлчные кислоты
5. аминокислоты
6. гликоген

Ответ _____

10. Укажите неспецифические проявления повреждения клетки:

1. денатурация белка
2. усиление ПОЛ
3. ацидоз
4. набухание клетки
5. накопление плазмменных белков в клетке
6. делеция одной из хромосом
7. гемолиз
8. нарушение аксонного транспорта
9. лабилизация мембран лизосом

Ответ _____

11. Какие адаптивные изменения возникают при повреждении клетки?

1. активация гликолиза
2. активация переносчиков глюкозы
3. активация Na^+, K^+ -АТФазы при увеличении внутриклеточного Na^+
4. активация факторов антиоксидантной системы
5. увеличение транспорта Ca^{2+} в клетку
6. высвобождение ферментов из лизосом
7. активация ДНК-полимераз и лигаз
8. снижение функциональной активности клетки

Ответ _____

12. Укажите клеточные органеллы, которые, как правило, в первую очередь и в наибольшей мере реагируют на повреждающие воздействия:

1. эндоплазматический ретикулум

2. рибосомы
3. лизосомы
4. комплекс Гольджи

5. митохондрии
 Ответ _____

Тестовые задания Крок-1

1. При синдроме реперфузии активируются процессы свободнорадикального окисления, что приводит к повреждению клеточных мембран и нарушению специфических функций клеток. Эти изменения связаны с чрезмерным накоплением в цитоплазме ионов:

- A. Кальция
- B. Магния
- C. Хлора
- D. Натрия
- E. Калия

2. У больного 23-х лет в результате черепно-мозговой травмы возник отёк мозга. Какой механизм повреждения клеток непосредственно привёл к отёку мозга?

- A. Электролитно-осмотический
- B. Липидный
- C. Кальциевый
- D. Ацидотический
- E. Протеиновый

3. Выделяют несколько групп молекулярных механизмов, которые имеют важную

роль в патогенезе повреждения клеток, что способствует развитию патологии. Какие процессы обеспечивают протеиновые механизмы повреждения?

- A. Осмотическое растяжение мембран
- B. Ацидоз
- C. Угнетение ферментов
- D. Перекисное окисление липидов
- E. Активация фосфолипаз

4. Под влиянием ионизирующего облучения или при авитаминозе Е в клетке наблюдается повышение проницаемости мембран лизосом. К каким последствиям может привести такая патология?

- A. Интенсивный синтез энергии
- B. Частичное или полное разрушение клетки
- C. Интенсивный синтез белков
- D. Восстановление цитоплазматической мембраны
- E. Формирование веретена деления

Ф.И.О. студента	Дата	Балл	Подпись преподавателя

РЕЙТИНГ СТУДЕНТА

Ф.И.О. _____

Факультет _____

Курс _____

Группа _____

№ п/п	Тема занятия	Количество баллов	Подпись преподавателя
2.	Типовые нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции.		
3.	Воспаление.		
5.	Лихорадка.		
6.	Опухоли.		
7.	Гипоксия.		
8.	ИТОГОВОЕ по теме «Типовые патологические процессы».		
Компьютерная аттестация			

Зав. кафедрой

проф. О.В. Николаева

ЭТАЛОНЫ ПРАВИЛЬНЫХ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ КРОК-1 (тетрадь №2)

Тема: ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Эталонные правильные ответы на тестовые задания Крок-1

№ Задачи	Ответ	№ Задачи	Ответ
1.	В	9.	А
2.	А	10.	А
3.	А	11.	Д
4.	В	12.	Д
5.	С	13.	А
6.	С	14.	Е
7.	Д	15.	Д
8.	Е		

Тема: ВОСПАЛЕНИЕ

Эталонные правильные ответы на тестовые задания Крок-1

№ Задачи	Ответ	№ Задачи	Ответ
1.	С	12.	С
2.	С	13.	В
3.	А	14.	В
4.	А	15.	А
5.	В	16.	А
6.	В	17.	Д
7.	А	18.	Е
8.	Д	19.	Е
9.	С	20.	Д
10.	А	21.	А
11.	А	22.	А

Тема: ЛИХОРАДКА

Эталонные правильные ответы на тестовые задания Крок-1

№ Задачи	Ответ	№ Задачи	Ответ
1.	А	9.	С
2.	А	10.	С
3.	А	11.	А
4.	А	12.	А
5.	Е	13.	В
6.	Е	14.	В
7.	Д	15.	Е
8.	Д	16.	Е

Тема: ОПУХОЛИ**Эталоны правильных ответов на тестовые задания Крок-1**

№ Задачи	Ответ	№ Задачи	Ответ
1.	Е	9.	В
2.	Е	10.	Д
3.	С	11.	В
4.	С	12.	Д
5.	А	13.	С
6.	А	14.	С
7.	А	15.	Е
8.	А	16.	А

Тема: ГИПОКСИЯ**Эталоны правильных ответов на тестовые задания Крок-1**

№ Задачи	Ответ	№ Задачи	Ответ
1.	А	16.	А
2.	В	17.	Е
3.	В	18.	Е
4.	А	19.	Е
5.	С	20.	Е
6.	С	21.	А
7.	А	22.	А
8.	А	23.	Д
9.	Е	24.	Д
10.	Е	25.	В
11.	А	26.	С
12.	А	27.	Д
13.	Д	28.	Е
14.	В	29.	А
15.	С		

Тема: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ (самостоятельная работа)**Эталоны правильных ответов на тестовые задания Крок-1**

№ Задачи	Ответ	№ Задачи	Ответ
1.	А	3.	С
2.	А	4.	В

Навчальне видання

РОБОЧИЙ ЗОШИТ З ПАТОФІЗІОЛОГІЇ

(Частина 2)

ЗАГАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ

**ТИПОВІ
ПАТОЛОГІЧНІ ПРОЦЕСИ**

**В авторській редакції
(рос.мовою)**

Підписано до друку 30.09.2019 р.
Формат 60х84/8. Папір офсетний.
Друк цифровий. Гарнітура «Times New Roman».
Ум. друк. арк. 17,2. Наклад 520 прим. Зам. № 3335.



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 e-mail@info@madrid.in.ua

