

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

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

РОБОЧИЙ ЗОШИТ З ПАТОФІЗІОЛОГІЇ (Частина 2)

ЗАГАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ

ТИПОВІ ПАТОЛОГІЧНІ ПРОЦЕСИ

Студент (ка)

Факультет

Курс

Група



УДК 616-092
Н63

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

Н63 Робочий зошит з патофізіології. Частина 2. Типові патологічні процеси / укладачі проф. О. В. Ніколаєва, доц. Н. А. Шутова, доц. І. О. Сулхдост, доц. Н. А. Сафаргаліна-Корнілова, ас. М. В. Ковальцова, ас. Л. Г. Огнєва, ас. О. В. Морозов. – Харків : ХНМУ, 2019. – 132 с.

У Ч.2 робочого зошита з патофізіології представлені сучасні дані літератури про етіологію, патогенез і основні прояви типових патологічних процесів (типових порушень периферичного кровообігу, запалення, лихоманки, пухлини, гіпоксії), адаптовані для засвоєння матеріалу студентами 2 курсу стоматологічного факультету і 3 курсу медичних факультетів. До кожної теми заняття представлені ситуаційні задачі і тестові завдання Крок-1 з еталонами відповідей для самоконтролю якості засвоєння матеріалу при самостійній підготовці студентів до практичного заняття і розбору матеріалу з викладачами на кафедрі в аудиторний час.

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

ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ

Загальна патологія

№ п/п	№ заняття	Тема	Сторінки
Типові патологічні процеси			
1.	7.	Типові порушення периферичного кровообігу та мікроциркуляції.	2-22
2.	8.	Запалення.	23-49
3.	9.	Гарячка.	50-62
4.	10.	Пухлини.	63-80
5.	11.	Гіпоксія.	81-103
6.	ПІДСУМКОВЕ ЗАНАТТЯ за темою «Типові патологічні процеси».		

Список навчально-методичної літератури

ОСНОВНА

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

ДОДАТКОВА

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

Тема: **ТИПОВІ ПОРУШЕННЯ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ ТА МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ**

Актуальність теми. Для існування живого організму необхідні постійно діючі системи циркуляції рідин, за якими в тілі людини і тварини розповсюджуються поживні речовини і виносяться продукти обміну. Циркуляція – неодмінна умова обміну речовин і, отже, самого життя. Порухення периферичного кровообігу та мікроциркуляції відносяться до числа найбільш поширених станів, які ведуть до великої кількості негативних наслідків в роботі всіх без винятку органів і систем організму.

Загальна мета – вивчити зміни місцевого кровообігу, які характерні для артеріальної і венозної гіперемії, ішемії, емболії, їх види, причини та механізми розвитку і прояви.

Для цього необхідно уміти (конкретні цілі):

1. Характеризувати артеріальну гіперемію: визначення, класифікація, основні ознаки, етіологія і патогенез.
2. Характеризувати венозну гіперемію: визначення, причини, механізми розвитку, основні ознаки, наслідки.
3. Визначати механізми розвитку ішемії, принципи патогенетичної терапії.
4. Характеризувати емболію: визначення, види емболів, механізми емболії.

Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навички.

Вміти:

1. Дати загальне уявлення периферичного кровообігу в його основних відділах (кафедри гістології та фізіології).
2. Охарактеризувати нервову і гуморальну регуляцію русла (каф. гістології і фізіології).
3. Пояснити механізми підтримки тону, механічної цілісності і проникності мікросудин (каф. фізіології).
4. Пояснити механізми транспорту речовин через судинну стінку (каф. фізіології).

ЗАПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Поняття про периферичний кровообіг і мікроциркуляцію.
2. Артеріальна гіперемія, її причини, види, патогенез. Прояви, їх механізми. Наслідки.
3. Венозна гіперемія, її причини, патогенез. Прояви, їх механізми. Наслідки.
4. Ішемія. Причини, види, патогенез. Прояви, їх механізми. Наслідки.
5. Стаз. Його види, патогенез.
6. Тромбоз. Причини. Процес тромбоутворення, механізми. Види тромбів. Наслідки тромбозу.
7. Емболія. Причини, види. Експериментальні моделі. Наслідки.
8. Паренхіматозна кровотеча. Причини, види, патогенез. Наслідки.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ЗАНЯТТЯ

Експеримент №1: вивчення артеріальної гіперемії.

Об'єкт експерименту: кролик.

Постановка експерименту. Розглянути судини вуха кролика в прохідному світлі. Піддати вухо механічному подразненню (розтирання руками) і спостерігати за зміною кольору вуха, кількістю видимих судин, їх діаметром і температурою шкіри вуха. Детально описати характер спостережуваних змін і пояснити їх механізми.

ВИСНОВКИ:

Експеримент №2: дослідження мікроциркуляторних явищ при артеріальній гіперемії.

Об'єкт експерименту: жаба.

Обладнання і реактиви: пробкова дощечка для фіксації, шпильки, анатомічні пінцети, мікроскоп, 0,1% розчин соляної кислоти.

Постановка експерименту. Жабу децеребрувати і фіксувати на пробковій дощечці спиною догори так, щоб передній край нижньої щелепи знаходився біля краю отвору дощечки. Нижню щелепу фіксувати двома шпильками у краю кутів рота. Розтягнути язик над отвором дощечки. Для того, щоб не заважати мікроскопіруванню, шпильки, які фіксують язик, ставити похило під кутом до центру. Під малим збільшенням ознайомитися з кровообігом у судинах язика. Потім на поверхню язика нанести краплю 0,1% розчину соляної кислоти. Спостерігати за змінами швидкості кровотоку, величиною просвіту судин, кількістю функціонуючих капілярів.

Замалювати явища, які спостерігаються, і пояснити їх механізми.



Норма

Після дії HCl

ВИСНОВКИ:

Експеримент №3: вивчення венозної гіперемії.

Об'єкт експерименту: кролик.

Обладнання: пробка з жолобком, гумовий джгут.

Постановка експерименту. Розглянути судини вуха кролика. На вушну раковину накласти пробку з боковим жолобком так, щоб центральна артерія вуха перебувала під жолобком. Накласти гумовий джгут на зовнішню поверхню вуха. Через 15-20 хв. порівняти обидва вуха кролика (стан судин, колір, товщина, прозорість, температура).

ВИСНОВКИ:

Експеримент №4: вивчення ішемії.

Об'єкт експерименту: кролик.

Обладнання: анатомічний пінцет.

Постановка експерименту. Розглянути судини вуха кролика. За допомогою пінцета нанести болюче подразнення. Спостерігати за зміною кольору вуха, кровонаповнення судин, кількістю видимих судин. Пояснити механізм і визначити вид ішемії.

ВИСНОВКИ:

Експеримент №5: вивчення емболії.

Об'єкт експерименту: жаба.

Обладнання і реактиви: пробкова дощечка для фіксації, шпильки, анатомічні пінцети, ножиці, шприци, емульсія вазелінового масла.

Постановка експерименту. Жабу децеребрувати і фіксувати на пробковій дощечці в положенні «на спині». Витягнути язик, розправити і закріпити його над отвором. Розкрити грудну клітку і оголити працююче серце. Видалити перикард. Розглянути кровообіг в судинах язика під мікроскопом. Ввести повільно шприцем в шлуночок серця 0,5-1,0 мл емульсії (попередньо емульсію добре збовтати). Спостерігати за просуванням емболів у просвіті судин і зміною кровообігу.

Замалювати, які явища спостерігаються і пояснити їх механізми.

ВИСНОВКИ:

ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

ТИПОВІ ПОРУШЕННЯ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ ТА МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ

Периферичний (місцевий, органний) кровообіг – це кровообіг у межах окремих органів.

Численні розлади регіонарного (периферичного, місцевого, органотканинного) кровотоку поділяють на порушення кровотоку в судинах середнього діаметра і розлади крово- і лімфоток у в судинах мікроциркуляторного русла.

Типові форми патології регіонарного кровообігу представлені на рисунку 1.



Рис. 1. Типові форми патології регіонарного кровообігу

Артеріальна гіперемія

Артеріальна гіперемія (АГ) (від грец. *hyper* – *сверх, надмірно, haima* – *кров*) – збільшення кровонаповнення і кількості протікаючої по судинах органів і тканин крові у результаті розширення артеріол і артерій.

Причини артеріальної гіперемії

За походженням виділяють АГ, причинами яких є ендogenousні або екзогенні фактори.

- **Екзогенні.** Агенти, що викликають АГ, діють на орган або тканину ззовні.
До них відносяться *інфекційні* (мікроорганізми і/або їх ендо- та екзотоксини) і *неінфекційні* фактори різної природи.
- **Ендогенні.** Фактори, що призводять до АГ, утворюються в організмі:
 - ✓ відкладення солей і конкрементів у тканинах нирок, печінки, підшкірній клітковині;
 - ✓ утворення надлишку БАР, що викликають зниження тонуусу гладких м'язів артеріол (аденозину, простагландинів, кінінів);
 - ✓ накопичення органічних кислот (молочної, піровиноградної, α -кетоглутарової).

За природою причинного фактора виділяють АГ фізичного, хімічного і біологічного генезу.

- **Фізичні** (механічний вплив, дуже висока T° , електричний струм).
- **Хімічні** (внаслідок дії органічних і неорганічних кислот, лугів, спиртів, альдегідів).
- **Біологічні** (внаслідок дії фізіологічно активних речовин, що утворюються в організмі: аденозину, ацетилхоліну, простагландину, оксиду азоту).

Механізми виникнення артеріальної гіперемії

Розширення просвіту малих артерій та артеріол досягається за рахунок реалізації нейрогенного, гуморального, нейроміопаралітичного механізмів або їх поєднання.

1. Нейрогенний механізм АГ

Розрізняють нейротонічний і нейропаралітичний різновиди.

- **Нейротонічний механізм.** Полягає в переважанні ефектів парасимпатичних нервових впливів (в порівнянні з симпатичними) на стінки артеріальних судин.
- **Нейропаралітичний механізм.** Характеризується зниженням або відсутністю («паралічем») симпатичних нервових впливів на стінки артерій і артеріол.

2. Гуморальний механізм АГ

Гуморальний механізм АГ полягає в *місцевому збільшенні вмісту вазодилаторів* – БАР з судинорозширювальним ефектом (аденозину, оксиду азоту, простагландину-Е, кінінів) і в *підвищенні чутливості* рецепторів стінок артеріальних судин до вазодилаторів.

3. Нейроміопаралітичний механізм АГ

Нейроміопаралітичний механізм АГ характеризується:

- ✓ виснаженням запасів катехоламінів (КА) у синаптичних везикулах варикозних терміналій симпатичних нервових волокон у стінці артеріол;
- ✓ зниженням тонуусу гладеньких м'язів артеріальних судин.

Причини зазначених змін:

- Тривала дія на тканини або органи різних чинників фізичної або хімічної природи (наприклад, діатермічних струмів, тепла при застосуванні грілок, зігріваючих компресів, гірчичників, лікувальної грязі).
- Припинення тривалого тиску на стінки артерій (наприклад, асцитичної рідини, тугого бинтування, тісного одягу).

Дія зазначених факторів протягом тривалого часу суттєво знижує або повністю знімає міогенний і регуляторний (головним чином адренергичний) тонус стінок артеріальних судин. У зв'язку з цим вони розширюються, збільшується кількість артеріальної крові, що протікає по ним.

Види артеріальної гіперемії

Існує **фізіологічна** і **патологічна** АГ. Їх відрізняє два критерії – адекватність і адаптивність.

Адекватність – відповідність АГ зміни функції і метаболізму в органах і тканинах.

Адаптивність – наявність (або відсутність) пристосувального біологічного значення АГ в кожному конкретному випадку.

Фізіологічна АГ адекватна впливу і має *адаптивне* значення. Вона може бути **функціональною** і **захисно-пристосувальною**.

Функціональна (робоча) АГ розвивається в органах і тканинах у зв'язку зі збільшенням рівня їх функціонування:

- ✓ гіперемія в м'язі, що скорочується,
- ✓ гіперемія в посилено працюючих органах (ПЗ при травленні, ГМ при психоемоційному навантаженні, збільшення коронарного кровотоку при посиленій роботі серця та ін.).

Захисно-пристосувальна АГ розвивається при реалізації захисних реакцій і процесах:

- ✓ гіперемія у вогнищі запалення,
- ✓ гіперемія навколо чужорідного трансплантата,
- ✓ гіперемія навколо зони некрозу або крововиливу,
- ✓ реактивна гіперемія – збільшення кровотоку після його короточасного обмеження.

У цих випадках АГ сприяє доставці в тканини O_2 , субстратів метаболізму, Ig, фагоцитів, лімфоцитів, інших клітин і агентів, необхідних для реалізації місцевих захисних і відновлювальних реакцій.

Патологічна АГ не адекватна впливу, не пов'язана зі зміною функції органу або тканини і грає дезадаптивну (ушкоджуючу роль). Патологічна гіперемія супроводжується порушеннями кровопо-

стачання, мікрогемоциркуляції, транскапілярного обміну, іноді – крововиливами та кровотечами.

Залежно від фактора, що викликає гіперемію, говорять про ультрафіолетові ерітеми, запальні, теплові, алергічні, вакатні (лат. *vacuus* - порожній – від присмоктуючої дії банок або у водолазів при кесонній хворобі) гіперемії та ін.

У патогенезі патологічної АГ виділяють: 1) нейрогенний механізм і 2) гуморальний механізм.

1. Нейрогенний механізм. У більшості органів вазодилататорні нервові впливи здійснюються за участю ацетилхоліну (АХ), який виділяється нервовими закінченнями. Нейрогенний механізм може бути реалізований шляхом *істинного* рефлексу (за участю нейронів головного або спинного мозку) або *місцевого* рефлексу, здійснюваного в межах периферичних нервових гангліїв або навіть окремих нейронів.

За участю нейрогенного механізму може виникати гіперемія нейротонічного і нейропаралітичного типу.

АГ нейротонічного типу виникає у зв'язку з подразненням екстеро- та інтерорецепторів, а також при подразненні судинорозширювальних нервів і центрів (подразники – психічні, механічні, температурні, хімічні і т.ін.). Приклад: почервоніння обличчя і шиї при патологічних процесах у внутрішніх органах (серце, печінка, легені).

При відсутності парасимпатичної іннервації розвиток АГ може бути обумовлений симпатичною (гістамінергічною, серотонінергічною, адренергічною) системою, її відповідними рецепторами і медіаторами.

АГ нейропаралітичного типу спостерігають при перерізанні симпатичних (адренергічних) волокон і нервів, що мають судинозвужувальну дію. Крім того, вона має місце і при хімічній блокаді передачі центральних імпульсів в ділянки симпатичних вузлів (дія гангліоблокаторів) або на рівні симпатичних нервових закінчень (дія симпатолітиків або блокаторів).

2. Гуморальний механізм реалізовується специфічними БАР, які діють на судинну стінку з боку просвіту судини (якщо циркулюють у крові) або утворюються місцево в судинній стінці або в навколишній тканині. Наприклад: брадікінін, серотонін, гістамін, простагландини, зниження pO_2 , підвищення pCO_2 та ін.

Приклади патологічної АГ:

- Патологічна АГ головного мозку при гіпертензивному кризі.
- Патологічна АГ різних органів і тканин розвивається за нейроміопаралітичним механізмом:
 - ✓ в органах черевної порожнини після асцити;
 - ✓ в шкірі і м'язах кінцівки після зняття тривало накладеного джгута;
 - ✓ в зоні хронічного запалення;
 - ✓ в місці тривалого (кілька годин) впливу тепла – сонячного, при використанні грілки, гірчичників;
 - ✓ гіперемія в регіоні з симпатичною денервацією.

До проявів АГ відносять (рис. 2):

- Збільшення числа і діаметра артеріальних судин у зоні АГ.
- Почервоніння органу, тканини або їх ділянки внаслідок:
 - підвищення припливу артеріальної крові,
 - розширення просвіту артеріол і прекапілярів,
 - збільшення числа функціонуючих капілярів,
 - «артеріалізації» венозної крові (підвищення вмісту HbO_2 у венозній крові).
- Підвищення T° тканини чи органу при гіперемії (в результаті припливу більш теплої артеріальної крові і підвищення інтенсивності обміну речовин).
- Збільшення лімфоутворення і лімфовідтоку (внаслідок підвищення перфузійного тиску крові в судинах мікроциркуляторного русла).
- Збільшення обсягу і тургору органу або тканини (в результаті зростання їх крово- та лімфо-наповнення).

Прояви артеріальної гіперемії



Рис. 2. Прояви АГ.

- Зміни в судинах мікроциркуляторного русла:
 - Збільшення діаметра артеріол і прекапілярів.
 - Зростання числа функціонуючих капілярів (тобто капілярів, за якими протікають плазма і форменні елементи крові) внаслідок підвищення внутрішньокapілярного тиску.
 - Коли закриті капіляри розкриваються, вони перетворюються спочатку в плазматичні (містять лише плазму), а потім в них починає циркулювати цільна кров – плазма і форменні елементи.
 - Збільшення площі стінок капілярів для транскapілярного обміну речовин (внаслідок збільшення кількості функціонуючих капілярів).
 - Прискорення потоку крові по мікросудинах (внаслідок збільшення артеріовенозної різниці тиску в мікросудинах).
 - Зменшення діаметра осьового «циліндра» (потіку клітин крові по центральній осі артеріол) і збільшення ширини потоку плазми крові з малим вмістом в ній формених елементів навколо цього «циліндра». Це обумовлене збільшенням доцентрових сил і відкиданням клітин крові до центру просвіту судин в зв'язку з прискоренням течії крові в умовах артеріальної гіпертензії.

Наслідки і значення артеріальної гіперемії представлені на рис. 3.

Венозна гіперемія

Венозна гіперемія (ВГ) (або венозний застій крові) – збільшення кровонаповнення органа або тканини при зменшенні протікаючої по судинах органа крові через порушення її відтоку в венозну систему.

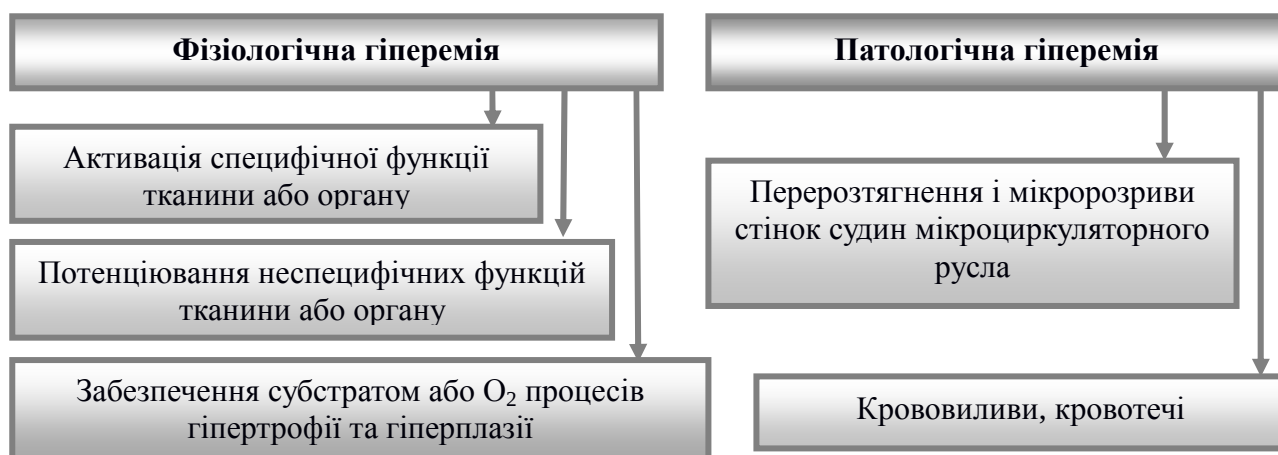


Рис. 3. Наслідки артеріальної гіперемії.

Причини венозної гіперемії:

- Обтурація вен тромбом, емболом, пухлиною.
- Здавлення вен, легко виникає через тонкощі їх стінок (накладення лігатури, тиск пухлиною, збільшеною маткою при вагітності) або звуження їх просвіта рубцовою тканиною).
- Низька еластичність венозних стінок, що поєднується з утворенням в них розширень (варикозів) і звужень.
- Підвищення тиску у великих венах через ослаблення роботи серця (наприклад, при правохлункової недостатності серця).
- Порушення еластичності легеневої тканини, що супроводжується зміною внутрішньогрудного тиску і зменшенням присмоктувальної дії грудної клітки (гіперемія нижньої частини тіла).
- Тривале перебування хворих у ліжку (застійна гіперемія в нижніх частинах тіла), тривалий сидячий спосіб життя (застій крові в гемороїдальних венах).

Якщо тиск у венах перед перешкодою підвищується настільки, що перевищує діастолічний тиск в артеріях, то ортоградний (нормальний) потік крові спостерігається тільки під час систоли, а під час діастолі, через збільшення градієнту тиску, настає ретроградний (зворотній) поштовх крові. Такий кровотік називається маятникоподібним.

Патогенез венозної гіперемії

У патогенезі ВГ вельми важливе значення має *перешкода*, що виникає на шляху кровотоку, а також *порушення нервових механізмів* його регуляції.

Прояви венозної гіперемії

- Збільшення числа і діаметра просвіту венозних судин.
- Ціаноз тканини або органу (внаслідок збільшення в них кількості венозної крові і зниження вмісту у венозній крові HbO_2 , обумовленого підвищенням утилізації тканиною O_2 з крові в зв'язку з повільним її струмом по капілярах).
- Зниження температури тканин або органів (в результаті збільшення обсягу в них венозної крові, яка більш холодна, ніж артеріальна, і зменшення інтенсивності тканинного метаболізму внаслідок зменшення припливу артеріальної крові).
- набряк тканини або органу (внаслідок збільшення внутрішньосудинного тиску в капілярах, посткапілярах і венулах). При тривалій ВГ набряк потенціюється за рахунок включення його осмотичного, онкотичного і мембраногенного патогенетичних факторів.
- Крововиливи у тканинах і кровотечі (внутрішні та зовнішні) в результаті перерозтягнення і мікророзривів стінок венозних судин (посткапілярів і венул).
- На пізніх етапах можуть спостерігатися діapedез еритроцитів, розтягнення стінки вен, варикозне розширення вен.
- Зміни в судинах мікроциркуляторного русла:
 - ✓ Збільшення діаметра капілярів, посткапілярів і венул (в результаті розтягування стінок мік

- ✓ росудин надлишком венозної крові).
- ✓ Зростання числа функціонуючих капілярів на початковому етапі ВГ (в результаті відтоку венозної крові по раніше не функціонуючим капілярам) і зниження – на більш пізніх (у зв'язку з припиненням потоку крові в результаті утворення мікротромбів і агрегатів клітин крові в посткапілярах і венулах).
- ✓ Уповільнення (аж до припинення) відтоку венозної крові.
- ✓ Значне розширення діаметра осьового «циліндра» і зникнення смуги плазматичного струму у венулах і венах.
- ✓ «Маятникоподібний» рух крові у венулах і венах – «туди-назад»: «туди» - від капілярів у венули і вени (причина: проведення систолічної хвилі серцевого викиду крові); «назад» - від вен до венул і капілярів (причина: «відбиття» потоку венозної крові від механічної перешкоди – тромбу, емболу, звуженої ділянки венули).

Патогенні ефекти венозної гіперемії

ВГ надає шкідливу дію на тканини і органи за рахунок ряду патогенних факторів.

Основні патогенні чинники:

- гіпоксія (циркуляторного типу на початку, а при тривалому перебігу – змішаного типу),
- набряк тканини (в зв'язку зі збільшенням гемодинамічного тиску на стінку венул і вен),
- крововиливи у тканини (результат перерастягнення і розривів стінок посткапілярів і венул),
- кровотечі (внутрішні та зовнішні).

Наслідки венозної гіперемії:

- зниження специфічних і неспецифічних функцій органів і тканин,
- гіпотрофія і гіпоплазія структурних елементів тканин і органів,
- некроз паренхіматозних клітин і розвиток сполучної тканини (склероз) в органах.

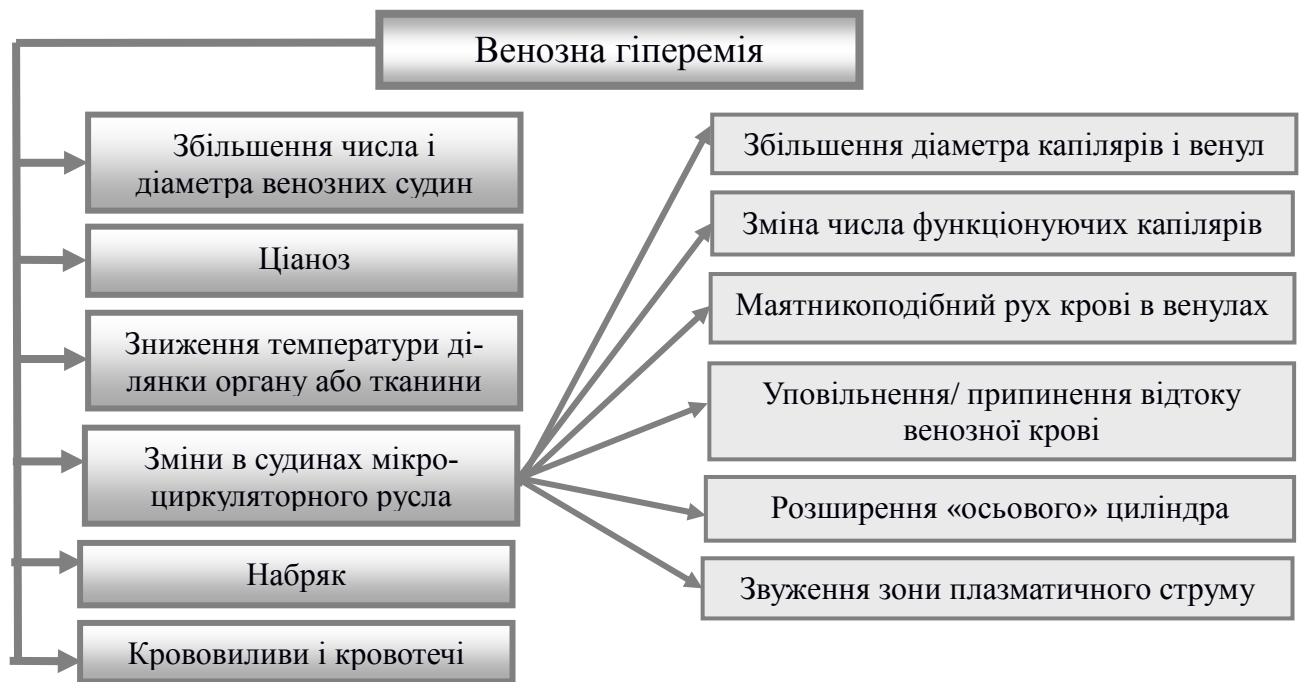


Рис. 4. Прояви венозної гіперемії.



Рис. 5. Венозна гіперемія

Загальні розлади кровообігу особливо виражені в зв'язку з швидким закриттям великих вен. Так, при закупорці ворітної вени кров застоюється в органах черевної порожнини, що призводить до падіння АТ, порушення серцевої діяльності та дихання, збіднення кров'ю інших органів. Особливо небезпечна ішемія ГМ, що може спричинити непритомний стан, а потім параліч дихання і смерть. У деяких випадках ВГ виявляється корисною, прискорюючи загоєння ран (через розростання сполучної тканини).

Ішемія

Ішемія (від грец. *ischheim* - затримувати, *haima* - кров) – невідповідність між припливом до тканин і органів артеріальної крові і потребою в ній. При цьому потреба в кровопостачанні завжди вище реального припливу крові по артеріях.

Причини ішемії можуть мати різне походження і природу.

За природою **причини ішемії** ділять на фізичні, хімічні та біологічні.

- **Фізичні чинники:**

- ✓ Здавлення привідної артерії або ділянки тканини зростаючої пухлиною, рубцевою тканиною, чужорідним тілом, джгутом, перев'язка судини, підвищення внутрішньочерепного тиску. Зазначені причини призводять до розвитку **компресійної ішемії**.
- ✓ Звуження або повне закриття просвіту артерії (тромбом, емболом), його облітерація (утворення атеросклеротичних бляшок), хронічних запальних процесів (артеріїтах). Зазначені причини призводять до розвитку **обтураційної ішемії**.
- ✓ Дія надмірно низької T° (рефлекторний спазм судин).

- **Хімічні чинники.** Багато хімічних сполук мають здатність викликати скорочення гладеньких клітин артеріальних судин і звуження їх просвіту (нікотин, ряд лікарських засобів: мезатон, ефедрин, препарати адреналіну, АДГ, ангіотензин та ін.).

- **Біологічні чинники.** Причиною ішемії можуть бути БАР з судинозвужувальними ефектами (КА, ангіотензин II, АДГ, ендотелін), БАР мікробного походження: екзо- і ендотоксини мікробних агентів, їх метаболіти з вазоконстрикторною дією.

Рефлекторний спазм судин лежить в основі розвитку **ангіоспастичної (нейротичної) ішемії**. Вона може спостерігатися при емоційному впливі (страх, біль, гнів), дії фізичних (холод, травма), хімічних, біологічних (бактеріальні токсини) факторів. Ангіоспазм спостерігається при подразненні судинного центру (запальний процес, пухлини, крововилив).

За походженням виділяють ішемії, причина яких має **ендогенне** або **екзогенне** походження (інфекційне і неінфекційне).

Механізми виникнення ішемії представлені на рис. 6.

Механізми, що зумовлюють переважне зниження припливу артеріальної крові до тканин і органів: *нейрогенний, гуморальний і механічний*.

- **Нейрогенний механізм** (буває нейротонічний та нейропаралітичний).

- **Нейротонічний механізм.** Характеризується переважанням ефектів симпатичної нервової системи на стінки артеріол. Це супроводжується підвищенням викидом норадреналіну з адренергічних терміналій.

Причина. Активація симпатичних впливів на тканини і органи (при різних варіантах стресу, дії на тканини низької T° , механічної травми, хімічних речовин) і підвищення адренореактивних властивостей стінок артеріол (при сенсibiliзації їх до вазоконстрикторних агентів – в умовах підвищеного рівня Ca^{2+} або цАМФ в міоцитах).

- **Нейропаралітичний механізм.** Характеризується усуненням або зниженням («паралічем») парасимпатичних впливів на стінки артеріол.

Причина. Гальмування або блокада проведення нервових імпульсів парасимпатичними волокнами до артеріол (і в зв'язку з цим – вивільнення АХ з термінальних нервових волокон у стінках артерій, артеріол і прекапілярів). Така ситуація може спостерігатися при невритах, механічних травмах, пухлинах, хірургічному видаленні гангліїв або перетині парасимпатичних нервів.



Рис. 6. Механізми виникнення ішемії.

- **Гуморальний механізм.** Полягає в збільшенні вмісту в тканинах речовин із вазоконстрикторною дією (ангіотензину II, АДГ, адреналіну) і чутливості рецепторів стінок артеріол до агентів із судинозвужувальною дією (наприклад, при збільшенні в тканинах Ca^{2+} або Na^+).
- **Механічний механізм.** Обумовлений наявністю механічної перешкоди руху крові по артеріальним судинам.

Причини: здавлення (компресія) артеріальної судини пухлиною, рубцем, набряклою тканиною, джгутом і зменшення просвіту артеріоли (тромбом, агрегатом клітин крові, емболом).

Реалізація зазначених механізмів зниження припливу артеріальної крові до тканин і органів здійснюється позаклітинними, мембранними і внутрішньоклітинними процесами, які зумовлюють розвиток **спазму артерій**:

- ❖ *позаклітинний*, коли причиною скорочення артерій є вазоконстрикторні речовини (КА, гістамін, серотонін, простагландини – ПГФ і тромбоксан A_2 , вазопресин і ангіотензин II);
- ❖ *мембранний* – зміна процесів реполяризації мембран гладких клітин, підвищенням їх проникності для іонів Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^- ;
- ❖ *внутрішньоклітинний* – порушення внутрішньоклітинного перенесення іонів Ca^{2+} , їх надходження в клітину з позаклітинного простору, або ж зміни в механізмі скорочувальних білків – актину і міозину.

Важливу роль у виникненні цієї ішемії грає підвищення чутливості м'язових елементів стінки судин до норадреналіну і вазоактивних пептидів, обумовлене накопиченням в них іонів Na^+ .

Мікроциркуляція при ішемії

1. Збільшення опору в привідних артеріях викликає зниження внутрішньосудинного тиску і створює умови для їх звуження. Тиск зменшується в дрібних артеріях і артеріолах до периферії від місця звуження або закупорки, артеріовенозна різниця тисків протягом русла зменшується, викликаючи уповільнення лінійної і об'ємної швидкостей кровотоку в капілярах.
2. В результаті звуження артерій в області ішемії настає такий перерозподіл еритроцитів, що в капіляри надходить кров, бідна на формені елементи. Це обумовлює перетворення великої кількості функціонуючих капілярів в плазматичні. Кількість функціонуючих капілярів в ішемізованій ділянці зменшується.
3. Ослаблення мікроциркуляції викликає порушення трофіки тканин: зменшується доставка O_2 (циркуляторна гіпоксія) і енергетичних матеріалів, накопичуються продукти обміну.
4. Внаслідок зниження тиску всередині капілярів фільтрація рідини з судин в тканину зменшується і створюються умови для її посиленого потрапляння з тканини в капіляри. Тому кількість тканинної рідини в міжклітинних просторах значно зменшується і лімфовідтік з області ішемії послаблюється аж до повної зупинки.

Компенсація порушення притоку крові при ішемії

При ішемії нерідко настає повне або часткове відновлення кровопостачання, що залежить від колатерального притоку крові, який може починатися відразу ж після виникнення ішемії.

Фізіологічним фактором, що сприяє колатеральному притоку крові, є *активна дилатація артерій* органу. Як тільки виникає дефіцит кровопостачання, починає працювати фізіологічний механізм регулювання, що обумовлює посилення припливу крові по артеріям, які збереглися. Цей механізм обумовлює вазодилатацію, тому що накопичуються продукти порушеного обміну речовин, які надають пряму дію на стінки артерій і збуджуючі чутливі нервові закінчення, внаслідок чого настає рефлекторне розширення артерій. При цьому розширюються всі колатеральні шляхи припливу крові в ішемізованій ділянці і швидкість кровотоку в них збільшується.

Для ефективного колатерального кровотоку важливе значення має стан стінок артерій (склерозовані і з втраченою еластичністю колатеральні шляхи припливу крові менш здатні до розширення).

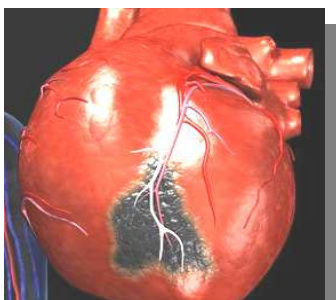
Здатність до компенсації ішемії за рахунок активізації колатерального кровотоку у різних органах неоднакова. Розрізняють:

- ✓ Органи з добре розвиненими артеріальними анастомозами (сума їх просвіту близька за величиною до величини просвіту закупореної артерії). У цих випадках закупорка артерій не супроводжується порушенням кровообігу.
- ✓ Органи, артерії яких мають мало анастомозів, тому колатеральний приплив крові в них можливий тільки за безперервною капілярною сіткою. Тому в цих випадках виникає ішемія, внаслідок якої може розвинути *інфаркт*.
- ✓ Органи з недостатніми колатераліями. Просвіт колатеральних артерій в них зазвичай в більшій чи меншій мірі недостатній, щоб забезпечити колатеральний приплив крові.

Наслідки ішемії. Описані зміни ведуть до обмеження доставки O_2 і поживних речовин в тканини, а також до затримки в них продуктів обміну. Накопичення недоокислених продуктів обміну (молочної, піровиноградної кислот та ін.) викликає зсув рН тканини в кислий бік. Особливо небезпечна ішемія для ЦНС, що призводить до розладів функції відповідних областей мозку. Наступне місце за чутливості до ішемії займають серцевий м'яз, нирки. Ішемія в кінцівках супроводжується болями, відчуттям оніміння, «бігання мурашок» і дисфункцією скелетних м'язів, що виявляється, наприклад, у вигляді переміжної кульгавості при ході (при ендартеріїті).

Прояви ішемії

- Збліднення ділянки органу.
- Зниження температури (внаслідок зменшення інтенсивності кровотоку).
- Підвищення чутливості у вигляді парестезії, больовий синдром.
- Зменшення швидкості кровотоку і об'єму органу (в результаті ослаблення його кровонаповнення і зниження кількості тканинної рідини).
- Зниження АТ (відсутність пульсації) на ділянці артерії, розташованому нижче перешкоди.
- Зниження напруги кисню в ішемізованій ділянці органу або тканини.
- Зменшення утворення міжатканинної рідини і зниження тургору тканини.
- Порушення функції органа або тканини, дистрофічні зміни, інфаркти, некрози, виразки.



А



Б



В

Рис. 7. А - інфаркт міокарду. Б, В – трофічні виразки і дістальні некрози при критичній ішемії кінцівок.

Стаз

Стаз (грец. *stasis* – стояння, зупинка) – зупинка кровотоку в капілярах, дрібних артеріях і венах ділянки тканини.

Причини і механізми стазу

Залежно від причин, що його викликали, розрізняють ішемічний, застійний та істинний капілярний стаз.

Ішемічний стаз. При ішемічному стазі градієнт тиску в мікросудинах зменшується внаслідок значного зниження тиску в їх артеріальних відділах, що пов'язане з припиненням припливу крові з більш великих артерій (наприклад, при тромбозі, емболії, ангіоспазм та ін.).

Застійний (венозний) стаз. Виникає при зменшенні градієнта тиску в мікросудинах внаслідок різкого підвищення тиску в їх венозних відділах (наприклад, при застої крові внаслідок венозної гіперемії, тромбозі великих вен, здавленні їх пухлиною та ін.).

Істинний (капілярний) стаз. Є результатом патологічних змін в капілярах (значного первинного збільшення опору кровотоку в відповідних судинах) або порушення реологічних властивостей крові (посиленою внутрішньосудинною агрегацією еритроцитів). Виникненню стаза може сприяти відносно висока концентрація еритроцитів у крові, що протікає по капілярах. На розвиток і закінчення істинного капілярного стазу впливають нервові і гуморальні механізми. НС впливає на внутрішньосудинну агрегацію за допомогою БАР.

Прояви і наслідки стазу

Оскільки зупинка кровотоку в капілярах при стазі викликає припинення доставки O_2 до відповідних ділянок, *прояви стазу схожі з симптоматикою ішемії*.

Результат стазу залежить від його тривалості та місця виникнення. Короточасний стаз – явище зворотне. Якщо стаз зберігається протягом тривалого часу, відбувається розпад тромбоцитів із подальшим випаданням фібрину та утворенням **тромбу**.

Поряд з артеріальною і венозною гіперемією, ішемією і стазом до порушень периферичного кровообігу в судинах середнього діаметра відносяться **тромбоз** і **емболія**.

ТРОМБОЗ

Тромбоз – прижиттєве відкладення згустку стабілізованого фібрину і формених елементів крові на внутрішній поверхні кровоносних судин із частковою або повною obturaцією їх просвіту.

На відміну від внутрішньосудинного згортання крові, пов'язаного з появою слабо фіксованих на стінках судин фібринових згустків, в ході тромботичного процесу формуються **щільні депозити крові**, які міцно «прирастають» до субендотеліальних структур і рідше емболіюють.

Основні фактори тромбоутворення (тріада Вірхова):

1. Пошкодження судинної стінки під дією патогенних факторів.
2. Порушення активності системи згортання, протизгортаючої системи крові і судинної стінки.
3. Уповільнення кровотоку і його порушення.

Механізми тромбоутворення в артеріях

В основі утворення тромбів в артеріях лежать:

- Пошкодження судинного ендотелію.
- Локальний ангіоспазм.
- Адгезія тромбоцитів до ділянки оголеного субендотелію.
- Агрегація тромбоцитів.
- Активація системи згортання здатності крові при зниженні її фібринолітичних властивостей.

Пошкодження судинного ендотелію

Пошкодження судинного ендотелію може бути обумовлено **травматизацією** або **порушенням метаболізму**.

Порушення метаболізму ендотелію

При порушенні метаболізму, ендотелій морфологічно цілий, але втрачає здатність:

- ✓ синтезувати антитромботичні, протизгортаючі та фібринолітичні речовини (активатор плазміногену, простагліцин та ін.);
- ✓ інактивувати прокоагулянтні речовини (V, VIII, IX та X фактори, тромбін, тромбопластин);
- ✓ метаболізувати БАР, що впливають на систему гемостазу (простагландини, тромбоксан, лейкотрієни та ін.).

Порушення метаболічної функції ендотеліоцитів призводить до розвитку *внутрішньосудинного згортання* крові.

Травматичне ушкодження ендотелію

При травматичному пошкодженні відбувається оголення тромбогенних компонентів базальної мембрани (колагену, еластину, мікрофібрину) з наступною адгезією до них тромбоцитів.

Ніслідки тромбозу

Позитивні наслідки тромбозу. Тромбоз може мати пристосувальне значення, оскільки є важливою складовою механізму гемостазу при геморагічних станах різної етіології.

Негативні наслідки тромбозу

- Порушення кровообігу: ішемія при тромбозі артерій, венозний застій і розвиток набряку при тромбозі вен.
- Тромби, які утворилися в венах можуть викликати рефлекторний спазм судин (тромбоз легеневих вен → спазм коронарних судин).
- Закупорка просвіту артерії при відсутності колатерального кровообігу призводить до розвитку некрозу тканини (інфаркту, гангрени).
- Відрив тромбу або його частини призводить до розвитку емболії.

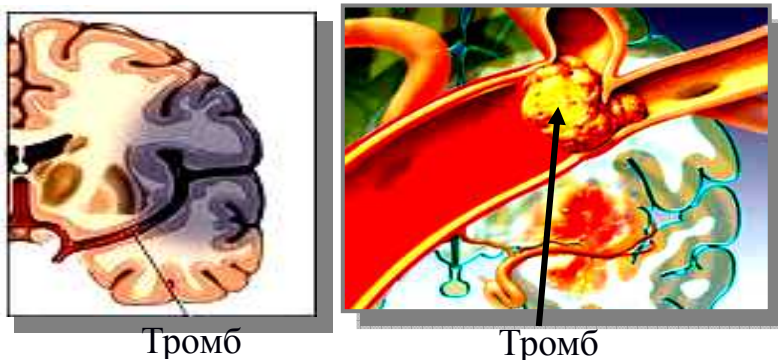


Рис. 8. Ішемічний інсульт

Клінічні варіанти артеріального тромбозу: тромботична тромбоцитопенічна пурпура (тромбоцитопенія внаслідок активного використання тромбоцитів в процесі активації тромбозу) і гемолітико-уремічний синдром.

Клінічні варіанти венозного тромбозу: синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ), дефіцит антитромбіну III, протеїнів C и S.

Результати тромбозу

- Асептичне (ферментативне, автолітичне) або септичне (гнійне) розплавлення тканин (призводить до септикопемії та утворення абсцесів у різних органах).
- Організація тромбу (заміщення сполучною тканиною).
- Реканалізація судини (відновлення прохідності).

ЕМБОЛІЯ

Емболія (від грец. *emballein* – *кинути всередину*) – циркуляція в кровоносному або лімфатичному руслі утворення, яке в нормі в ньому не зустрічається, і закриття або звуження ним кровоносної або лімфатичної судини.

Принесені частки називаються **емболами**.

Залежно від походження ембола, емболії можуть бути **ендогенного** і **екзогенного** походження. Найчастіше зустрічаються ендогенні емболії.

Ендогенні емболії

- Тромбоемболія (зустрічається найчастіше). Емболами є свіжоутворені м'які, пухкі тромби, що відірвалися від місця утворення (клапани легеневого стовбура і правий атріовентрикулярний (трикуспідальний) клапан → емболія легеневої артерії; ліва половина серця (ліве передсердя і лівий шлуночок, лівий атріовентрикулярний (мітральний клапан) і великі артерії → емболія ГМ).
- Тканинна емболія. Емболами є шматочки тканин при травмах, кашкоподібні атеросклеротичні маси, синтиціальні клітини посліду, клітини пухлин при їх розпаді (метастазуванні).
- Жирова емболія. Емболами є крапельки жиру при переломах трубчастих кісток або розрощенні жирової клітковини. Іноді жирові емболи, занесені в легені, проникають через артеріо-венозні анастомози і легеневі капіляри у велике коло кровообігу.
- Емболія навколоплідними водами. Розвивається при попаданні навколоплідних вод під час пологів у пошкоджені судини матки на ділянці плаценти, що відокремилася.

Екзогенні емболії

- Повітряна емболія. Емболами є бульбашки повітря, що потрапляють з навколишньої атмосфери при пораненнях у великі вени, стінки яких не спадаються (верхню порожнисту, яремні, підключичні) і в яких кров'яний тиск може бути нижчий за атмосферний. Повітря, яке проникає у вени, потрапити у правий шлуночок і утворити повітряний пухир, який тампонує порожнини. Повітряна емболія також може виникнути при різкому розширенні легневих альвеол і розриві їх стінки в результаті дії ударної хвилі або при швидкому підйомі на велику висоту («вибухова декомпресія»).
- Газова емболія. Емболами є бульбашки газу, що утворюються в крові при швидкому зниженні барометричного тиску: при розгерметизації кабіни літака, при швидкому підйомі водолазів (кессонна хвороба). Газова емболія може розвинути внаслідок газової гангрени.
- Бактеріальна і паразитарна емболія. Емболами є конгломерати бактерій або паразитів з будь-якого вогнища інфекції (гнійні тромбофлебії, запалення клапанів серця – вальвуліта). Паразитарні емболії – при занесенні трихінеї з кишечника в легеню через лімфатичні судини і грудну лімфатичну протоку.
- Емболія чужорідними тілами – потрапляння цих тіл в судини під час поранень.

Варіанти локалізації емболії:

- в артеріях малого кола кровообігу (емболи заносяться з венозної системи великого кола кровообігу і правих відділів серця);
- в артеріях великого кола кровообігу (емболи заносяться з лівих відділів серця, артеріальної системи великого кола, зрідка – з легневих вен);
- в системі ворітної вени печінки (емболи приносяться з численних гілок черевних вен).

Поряд зі звичайним рухом ембола (за током крові), можливий його рух проти нього – **ретроградна емболія**. **Причини ретроградної емболії:**

- ✓ Тяжкість самого тромбу.
- ✓ Підвищення внутрішньогрудного тиску при різких видихах (при сильному кашлі).
- ✓ Здавлення грудної клітки.
- ✓ Підвищення кров'яного тиску в правих камерах серця.
- ✓ Уповільнення кровотоку в великих венах.

Можлива **парадоксальна емболія**, при якій емболи з вен великого кола, потрапивши в праві камери серця, проникають, минаючи мале коло, прямо в ліве передсердя і лівий шлуночок і далі у велике коло. Це може спостерігатися при вроджених вадах серця - дефектах (незарощенні) між-передсердної або міжшлуночкової перегородки.

Наслідки емболій залежать від **локалізації емболії** і **походження емболів**. Особливо небезпечні емболії судин мозку і коронарних судин серця, які обумовлюють розвиток інсультів та інфарктів міокарда. Емболія будь-якої локалізації при недостатності колатерального кровообігу супроводжується інфарктом тканини.

Типові порушення мікроциркуляції

Мікроциркуляція – це складова периферичного кровообігу, яка безпосередньо забезпечує обмін речовин між кров'ю та оточуючими тканинами.

Мікроциркуляторне русло складають: артеріоли, метартеріоли, капіляри, венули, артеріоловенулярні анастомози.

Порушення мікроциркуляції унеможливорює адекватне постачання тканин киснем і поживними речовинами, а також видалення з них продуктів метаболізму.

Порушення мікроциркуляції відноситься до типових патологічних процесів, які лежать в основі багатьох захворювань і травм.

Розлади в системі мікроциркуляції можна розділити на 3 великі групи:

1. Порушення в стінках мікросудин.
2. Внутрішньосудинні порушення.
3. Комбіновані розлади.

Патологічні розлади на рівні судинних стінок мікросудин

Патологічні розлади на рівні судинних стінок мікросудин виражаються в зміні форми і розташуванні ендотеліальних клітин. Одним з порушень цього типу, що найбільш часто спостерігається є **підвищення проникності судинної стінки**, пов'язане з дією БАР (гістаміну, кінінів, лейкотрієнів та ін.) При гарячці, запаленні, алергії і т.ін. Внаслідок цього відбувається посилення фільтрації, втрата плазми, збільшення в'язкості крові, підвищення агрегації еритроцитів, стаз.

Крайнім ступенем високої проникності стінок судин є їх пошкодження, в подальшому – прилипання (адгезія) до ушкодженого ендотелію тромбоцитів та інших формених елементів крові, пухлинних клітин, сторонніх часток та ін., що обумовлюють розвиток тромбозу. Після адгезії відповідних клітин до ендотелію при сильних пошкодженнях виникає проникнення формених елементів через стінки мікросудин (**diapedez**). Наслідком порушення цілісності стінки мікросудин є **мікрокрововиливи**.



Рис. 8.
Петехіальна і плямисто-папульозна висипка при геморагічному васкуліті.

Внутрішньосудинне порушення мікрогемоциркуляції

Внутрішньосудинні порушення мікрогемоциркуляції вкрай різноманітні. Серед них найчастіше зустрічаються **зміни реологічних властивостей крові**, пов'язані, перш за все, з агрегацією (англ. *aggregate* - з'єднання частин) еритроцитів та інших формених елементів крові. Такі внутрішньосу-

динні розлади, як уповільнення кровотоку, тромбоз, емболія, також в значній мірі залежать від порушення реологічних властивостей крові.

Чинники, що визначають порушення реологічних властивостей крові:

1. Збільшення кількості еритроцитів у крові (поліцитемія). Доведено пряму залежність між концентрацією еритроцитів у крові та її відносною в'язкістю.

2. Порушення здатності еритроцитів до деформації. Ця здатність еритроцитів пов'язана з властивостями їх зовнішньої мембрани, а також з високою плинністю їх вмісту. Здатність еритроцитів до деформації поступово зменшується з їх віком, в результаті чого створюється перешкода для проходження еритроцитів по найвужчим капілярам органів макрофагальної системи. Мембрани еритроцитів стають більш жорсткими під впливом різних патогенних факторів (втрати ними АТФ, гіперосмолярності та ін.). Це спостерігається при хворобах серця, нецукровому діабеті, раку, стресах тощо.

3. Порушення структури потоку крові у судинах. При первинному уповільненні кровотоку поздовжня орієнтація еритроцитів часто змінюється на поперечну, профіль швидкостей різних шарів крові в судинному просвіті затуплюється, траєкторія руху еритроцитів стає хаотичною. Це призводить до таких змін реологічних властивостей крові, при яких опір значно збільшується, викликаючи ще більше сповільнення течії крові в капілярах і порушуючи мікроциркуляцію.

4. Посилена внутрішньосудинна агрегація еритроцитів. Здатність еритроцитів до агрегації (злипання) і утворення «монетних стовпчиків», які потім склеюються між собою, є їх нормальною властивістю. Однак агрегація може значно посилюватися під впливом різних факторів, що змінюють як поверхневі властивості еритроцитів, так і середовище, що оточує їх. При посиленні агрегації кров перетворюється з суспензії еритроцитів з високою плинністю в сітчасту суспензію, повністю позбавлену цієї здатності (сладжування крові). Особливостями сладжованої крові є прилипання один до одного еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів та підвищення в'язкості крові, що ускладнює її рух.

Крайній ступінь агрегації еритроцитів у сучасній медичній літературі позначається терміном *сладж* (англ. *sludge* – твань, густа грязь, болото). Явища сладжу порушують мікрореологічні властивості крові до такої міри, що кровотік в капілярах сповільнюється і зупиняється повністю – виникає стаз, незважаючи на те, що артеріовенозна різниця кров'яного тиску протягом цих мікросудин збережена. Однак спочатку при стазі крові ні гемолізу, ні згортання крові не відбувається. Протягом деякого часу стаз оборотний: рух еритроцитів може відновлюватися і проникність капілярів знову відновлюється.

Слід відрізняти *агрегацію* формених елементів крові від їх *аглотинації*. Перший процес характеризується оборотністю, в той час як другий є незворотнім.

Чинники, що впливають на виникнення внутрішньокapілярної агрегації:

- Пошкодження стінок капілярів, що викликає посилення фільтрації рідини, електролітів і низькомолекулярних білків (альбумінів) у тканини, внаслідок чого в плазмі крові збільшується концентрація високомолекулярних білків (глобулінів і фібриногену), що є найважливішим фактором посилення агрегації. Адсорбція цих білків на мембранах еритроцитів зменшує їх поверхневий потенціал і сприяє агрегації.
- Проникнення ушкоджуючих хімічних агентів всередину капілярів і безпосередня дію їх на еритроцити, що спричиняє зміну фізико-хімічних властивостей їх мембран.
- Швидкість кровотоку в капілярах, обумовлена функціональним станом приводячих артерій. Їх констрикція призводить до уповільнення кровотоку в капілярах (ішемії), сприяючи агрегації еритроцитів.

Розлади мікроциркуляції, пов'язані з периваскулярними змінами

На стан мікрогемодинаміки можуть впливати *позасудинні тканинні чинники* (клітинні і неклітинні компоненти відповідних гістотипів). Одним з провідних патогенетичних чинників є реакція на ушкоджуючі агенти тканинних базofilів (тучних клітин, мастоцитів) сполучної тканини, що оточує судини.

При деяких патологічних процесах (запалення, алергія та ін.) з тканинних базофілів при їх де-грануляції в інтерстиціальний простір, що оточує мікросудини, викидаються БАР: гістамін, серо-тонін, гепарин і ферменти (в тому числі лізосомальні). Вплив БАР на мікроциркуляцію пов'язаний з дією на *тонус і проникність* мікросудин, *реологічні властивості крові*. А під впливом лізосомальних ферментів відбувається *деструкція базальної мембрани* мікросудин.

Позасудинним фактором, що впливає на стан мікроциркуляції, є **утруднення лімфообігу** (див. нижче).

Комбіновані порушення мікрогемоциркуляції, пов'язані з внутрішньосудинним порушеннями, змінами стінки судин і позасудинним компонентом, зустрічаються досить часто.

Типові порушення лімфоутворення

Лімфатичні капіляри відіграють дренажну роль (відводять рідину). При порушенні прохідності лімфатичних капілярів і порушенні їх дренажної функції розвиваються порушення мікроциркуляції різного ступеня вираженості (рис. 9).

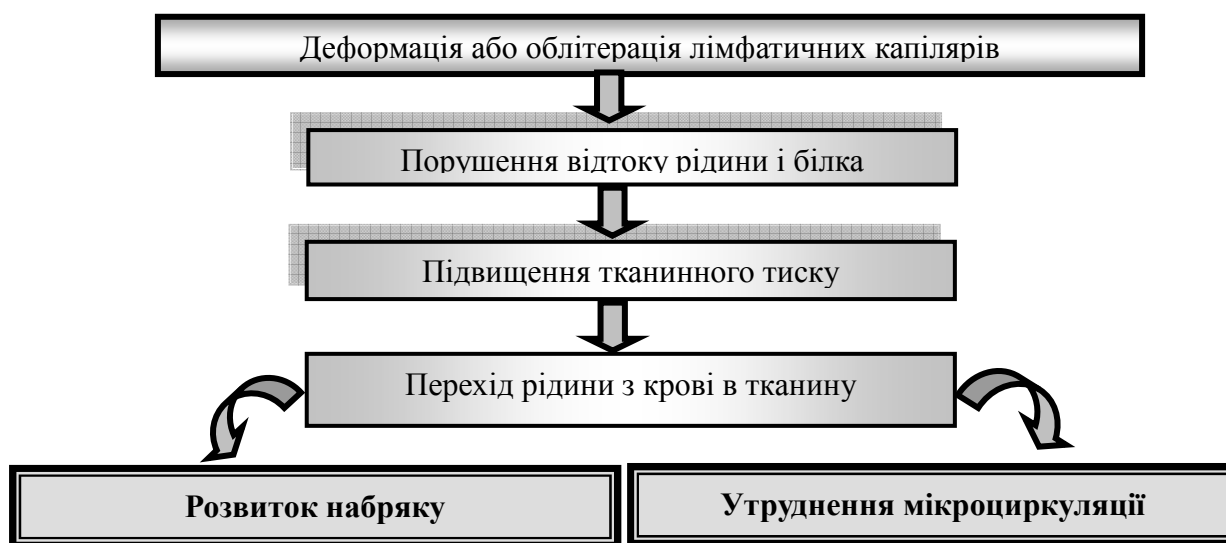


Рис. 9. Патологічні зміни, що відбуваються при деформації та облітерації лімфатичних капілярів

Недостатність лімфатичної системи – стан, при якому лімфатичні судини не виконують свою основну функцію (здійснення постійного та ефективного дренажу інтерстицію).

Форми недостатності лімфообігу:

- **Механічна недостатність**, при якій течія лімфи утруднена в зв'язку з наявністю органічних (здавлення, облітерація) або функціональних причин (підвищення тиску в магістральних вено-зних судинах).
- **Динамічна недостатність**, при якій обсяг трансудації міжтканинної рідини перевищує можливості лімфатичної системи забезпечувати ефективний дренаж.
- **Резорбційна недостатність**, зумовлена морфофункціональними змінами проміжної тканини, накопиченням білків і осадженням їх в інтерстиції.

Недостатність лімфообігу може бути *загальною і місцевою, гострою і хронічною*.

Основні **клініко-анатомічні прояви** недостатності лімфообігу в гострій стадії – *лімфедема*, накопичення білків і продуктів розпаду в проміжній тканині (слоновість, хільозний асцит, хілотора-кс), а в хронічній – розвиток фіброзу.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ САМОПІДГОТОВКИ

1. Які з перерахованих впливів і факторів можуть призвести до розвитку артеріальної гіперемії?

1. Перерізка периферичних нервів
2. Механічне подразнення тканини або органу
3. Зняття еластичного джгута з кінцівки
4. Закриття просвіту артерії тромбом
5. Дія гірчичників на шкіру
6. Здавлення вен пухлиною

Відповідь _____

2. Які зміни мікроциркуляції характерні для венозної гіперемії?

1. Уповільнення кровотоку в артеріолах, капілярах і венулах
2. Маятникоподібний кровотік
3. Посилення лімфовідтоку від тканини
4. Зменшення кількості функціонуючих капілярів
5. Збільшення артеріовенозної різниці тиску

Відповідь _____

3. Для венозної гіперемії характерно:

1. збільшення кровонаповнення органа або тканини
2. зменшення кровонаповнення органа або тканини
3. збільшення кількості крові, яка протікає через орган або тканину
4. зменшення кількості крові, яка протікає через орган або тканину
5. утруднення відтоку крові по венах
6. збільшення об'ємної швидкості кровотоку
7. збільшення резорбції рідини у венулах
8. ціаноз тканини
9. збліднення тканини

Відповідь _____

4. Які зміни мікроциркуляції характерні для артеріальної гіперемії?

1. Збільшення кількості функціонуючих капілярів
2. Зменшення внутрішньокапілярного тиску
3. Збільшення кровотоку в капілярах
4. Посилення лімфовідтоку від тканини
5. Посилення фільтрації рідини із судин у тканину

6. Значне розширення функціонуючих капілярів

Відповідь _____

5. Вкажіть можливі причини ішемії:

1. емболія вени
2. облітерація артерії
3. спазм артерії
4. компресія вени
5. обтурація артерії
6. болісне подразнення

Відповідь _____

6. Для артеріальної гіперемії характерне:

1. збільшення обсягу органа або тканини
2. збільшення кровонаповнення органа або тканини
3. розширення просвіту артерій
4. звуження просвіту артерій
5. порушення відтоку крові по венах і лімфатичних судинах
6. зниження об'ємної швидкості кровотоку
7. збільшення лімфоутворення
8. зниження лімфоутворення

Відповідь _____

7. Які зміни мікроциркуляції характерні для ішемії?

1. Підвищення артеріовенозної різниці тиску
2. Зниження тиску крові в артеріолах і прекапілярах
3. Підвищення лінійної швидкості кровотоку
4. Посилення резорбції рідини з тканини в капіляри
5. Зменшення числа функціонуючих капілярів

Відповідь _____

8. Для ішемії характерне:

1. зменшення кровонаповнення органа або тканини
2. звуження артеріальних судин
3. порушення відтоку крові по венах
4. збільшення лімфоутворення
5. зниження об'ємної швидкості кровотоку
6. підвищення тиску крові у судинах ішемізованої ділянки
7. ціаноз тканини
8. збліднення тканини

Відповідь _____

9. Які з перерахованих впливів і факторів можуть призвести до розвитку венозної гіперемії:

1. перерізка периферичних нервів
2. підвищення тиску у великих венах
3. тромбоз вен при недостатньому колатеральному відтоку крові

4. здавлення вен збільшеною маткою при вагітності
5. підвищення концентрації катехоламінів у крові
6. механічне подразнення органу

Відповідь _____

Тестові завдання Крок-1

1. Під час гри в волейбол спортсмен після стрибка приземлився на зовнішній край стопи. Виник гострий біль у гомілковостопному суглобі. Потім з'явилася припухлість, шкіра почервоніла, стала більш теплою на дотик. Який вид розладу периферичного кровообігу розвинувся в данному випадку?

- A. Ішемія
- B. Артеріальна гіперемія
- C. Стаз
- D. Венозна гіперемія
- E. Тромбоз

2. У хворого з пораненням кисті почали утворюватися набряки. В якій стадії порушення місцевого кровообігу це відбувається?

- A. Артеріальна гіперемія
- B. Стаз
- C. Венозна гіперемія
- D. Спазм артеріол
- E. Престаз

3. В експерименті К. Бернар, подразнюючи chorda tympani (гілки n. facialis), спостерігав посилення секреції під нижньощелепної слинної залози й розвиток артеріальної гіперемії. Якою за механізмом розвитку є ця гіперемія?

- A. Нейротонічна
- B. Нейропаралітична
- C. Метаболічна
- D. Реактивна
- E. Робоча

4. При моделюванні запалення на брижі жаби під мікроскопом спостерігали розширення артеріальних судин, прискорення кровотоку, осьовий потік крові. Який вид артеріальної гіперемії виник при цьому?

- A. Постішемична
- B. Метаболічна
- C. Вакатная
- D. Реактивна
- E. Робоча

5. У хворого з переломом гомілковостопного суглоба після зняття гіпсової пов'язки спостерігається набряк стопи, ціаноз, місцеве

зниження температури, збільшення органу в обсязі. Який вид порушення кровообігу спостерігається при цьому?

- A. Робоча гіперемія
- B. Метаболічна артеріальна гіперемія
- C. Венозна гіперемія
- D. Реактивна гіперемія
- E. Ішемія

6. Хворому з закритим переломом плечової кістки накладена гіпсова пов'язка. Наступного дня з'явилися припухлість, синюшність й охолодження кисті травмованої руки. Про який розлад периферичного кровообігу свідчать ці ознаки?

- A. Артеріальна гіперемія
- B. Ішемія
- C. Венозна гіперемія
- D. Тромбоз
- E. Емболія

7. У хворого з пародонтитом відзначається набряк ясен. Вони мають темно-червоний колір. Яке місцеве порушення кровообігу переважає у яснах хворого?

- A. Артеріальна гіперемія
- B. Ішемія
- C. Тромбоз
- D. Венозна гіперемія
- E. Емболія

8. У хворого після лікування карієсу на ділянці десни навколо хворого зуба виникла гіперемія, набряк, біль. Яке порушення місцевого кровообігу виникло у даному випадку?

- A. Престаз
- B. Тромбоз
- C. Ішемія
- D. Стаз
- E. Венозна гіперемія

9. У хворого з варикозним розширенням вен, при огляді нижніх кінцівок відмічається: ціаноз, пастозність, зниження температури шкіри, поодинокі петехії. Який розлад гемодинаміки у хворого?

- A. Венозна гіперемія
- B. Компресійна ішемія

- С. Обтураційна ішемія
- Д. Тромбоемболія
- Е. Артеріальна гіперемія

10. Хворий 25 років скаржиться на появу та посилення болю у м'язах ніг під час ходи, через що він змушений був часто зупинятися. Об'єктивно: шкіра на ногах бліда, волосяний покрив відсутній, нігті на пальцях стоп з трофічними змінами. Пульсація артерій стоп відсутня. Ймовірною причиною цих змін є:

- А. Ішемія
- В. Венозна гіперемія
- С. Артеріальна гіперемія
- Д. –
- Е. Емболія

11. У чоловіка 48-ми років виявлено порушення периферичного кровообігу з обмеженням притоку артеріальної крові, при цьому відзначається збліднення даної ділянки, зниження місцевої температури. Це порушення називається:

- А. Синдром реперфузії
- В. Венозна гіперемія
- С. Стаз
- Д. Ішемія
- Е. Сладж

12. Після механічної травми хворому наклали джгут на руку, щоб зупинити кровотечу. Нижче джгута рука зблідла, з'явилося відчуття оніміння. Цей стан є наслідком:

- А. Ангіоспастичної ішемії
- В. Венозного застою
- С. Обтураційної ішемії

Д. Компресійної ішемії

Е. Тромбозу

13. У пілота на висоті 14000 м виникла аварійна розгерметизація кабіни. Який з видів емболії в нього розвинувся?

- А. Газова
- В. Емболія чужорідним тілом
- С. Тромбоемболія
- Д. Повітряна
- Е. Жирова

14. Після вимушеного швидкого підйому водолаза з глибини на поверхню в нього з'явилися ознаки кесонної хвороби – біль у суглобах, свербіж, мерехтіння в очах, затьмарення свідомості. Яким видом емболії вони були зумовлені?

- А. Тромбоемболією
- В. Повітряною
- С. Жировою
- Д. Тканинною
- Е. Газовою

15. Жінка 54-х років була доставлена в травматологічне відділення після автомобільної катастрофи. Травматолог діагностував множинні переломи нижніх кінцівок. Який вид емболії найбільш ймовірно може розвинути в данному випадку?

- А. Повітряна
- В. Тканинна
- С. Тромбоемболія
- Д. Жирова
- Е. Газова

Ф.І.П. студента	Дата	Оцінка	Підпис викладача

ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ № 2_____

Тема: **ЗАПАЛЕННЯ**

Актуальність теми. Запалення, як типовий патологічний процес, що склався в процесі еволюції і виникає у відповідь на будь-яке пошкодження тканин організму, лежить в основі багатьох захворювань інфекційної і неінфекційної природи у людини і тварин. Знання основних зовнішніх проявів запальної реакції, сутності процесів, які лежать в основі запалення, механізмів їх розвитку і наслідків необхідно для своєчасної і правильної діагностики захворювань запального характеру, проведення раціональної патогенетичної терапії на будь-яких етапах розвитку запального процесу.

Загальна мета – вміти охарактеризувати запалення як типовий патологічний процес, вивчити зміни в організмі, основні причини та механізми при запаленні, принципи терапії.

Для цього необхідно уміти (конкретні цілі):

1. Розкрити поняття «запалення». Охарактеризувати основні процеси, які лежать в його основі.
2. Назвати основні зовнішні ознаки запалення і пояснити механізм їх виникнення.
3. Вивчити динаміку змін мікроциркуляції, основні стадії судинної реакції при запаленні.
4. Пояснити механізм розладів мікроциркуляції на різних етапах розвитку судинної реакції.
5. Зв'язати зміни кровообігу, які спостерігаються, з процесами ексудації та еміграції лейкоцитів та іншими явищами при запаленні.
6. Вміти оцінити значення судинної реакції в патогенезі запалення.

Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навички.

Вміти:

1. Знерухомити і фіксувати жабу, проводити на ній найпростіші оперативні втручання (каф. фізіології).
2. Визначати мікроскопічно різні види кровоносних судин у тканинах по їх структурі і характеру кровообігу (каф. гістології та фізіології).

ЗАПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Визначення поняття «запалення». Основні ознаки запалення.
2. Етіологія запалення. Загальний патогенез запалення.
3. Медіатори запалення.
4. Послідовність судинних явищ в осередку запалення.
5. Класифікація запалення.
6. Поняття про ексудацію, ексудат.
7. Поняття про еміграцію лейкоцитів. Механізми еміграції.
8. Загальні прояви запалення.
9. Взаємозв'язок місцевих і загальних змін при запаленні.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ЗАНЯТТЯ

Дослід № 1: Експеримент Конгейма.

Об'єкт досліду: жаба.

Обладнання і реактиви: мікроскоп, пробкова дощечка, пінцети, шприци, ізотонічний розчин NaCl.

Постановка. Фіксувати жабу на пробковій дощечці в положенні «на животі» так, щоб нижня третина її живота перебувала у краю бічного отвору дощечки. Розрізати шкіру по боковій поверхні живота. Розкрити черевну порожнину (довжина розрізу - 0,5-0,7 см). Пінцетом обережно витягти петлю тонкої кишки, розправити брижу над отвором дощечки і фіксувати петлю тонкої кишки до дощечки шпильками. Спостерігати під мікроскопом (при малому і середньому збільшенні) розвиток основних судинних явищ при запаленні. Замалювати судинні зміни, що спостерігаються під мікроскопом, і записати їх послідовність.

**ВИСНОВКИ:**

Дослід № 2: вивчення клітинного складу ексудату в динаміці запалення.

Об'єкт: мурчак.

Постановка. Завчасно готуються мазки-відбитки з клітинним складом ексудату: мурчакам внутрішньоочередово вводять 1 мл суспензії культури стафілококів (2 млрд. мікробних тіл). Тварини виводяться з експерименту через 40 хв. (через 3 і 24-години) за допомогою тіопенталового наркозу. Розкривається черевна порожнина і готуються мазки-відбитки, торкаючись предметним склом до стінки кишки. Мазки висушують на повітрі, фіксуються протягом 5 хв. і фарбують фарбою Романовського 15 хв.

Вивчити під мікроскопом з імерсією заздалегідь підготовлені препарати 40-хвилинних, 3- і 24-годинних ексудатів. Визначити зміни клітинного складу ексудату в динаміці запалення. Звернути увагу на явища фагоцитозу лейкоцитами.

Замалювати препарати.

40 хвилин	3 години	24 години
-----------	----------	-----------

ВИСНОВКИ: _____

ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

Запалення (лат. *inflammatio* – *займання*) – це складна, комплексна місцева судинно-мезенхімальна реакція на пошкодження тканини, викликана дією різних агентів.

Запалення – це реакція, сформована в процесі філогенезу, має захисно-приспосувальний характер. Вона спрямована на знищення агента, який викликав пошкодження, і на відновлення пошкодженої тканини. У загальній патології людини запалення прийнято розглядати як найважливіший «ключовий» загальнопатологічний і разом з тим біологічний процес.

- ❖ Запалення є типовим патологічним процесом.
- ❖ Запалення виникає у відповідь на дію патогенного чинника.
- ❖ Запалення характеризується розвитком як патологічних, так і адаптивних реакцій організму.
- ❖ Запалення спрямоване на локалізацію, знищення і видалення з організму патогенного фактора, що викликав запалення, а також на ліквідацію наслідків його дії.

ЕТІОЛОГІЯ ЗАПАЛЕННЯ

Причиною запалення може бути будь-який чинник, здатний викликати пошкодження тканини. Чинник, що викликає запалення, називається **запальним агентом** або **флогогеном** (грец. *phlogogen* – *що викликає запалення*).

Класифікація причин запалення в залежності від природи і походження флогогенного чинника приведена на рис 1.



Рис. 1. Причини запалення

Природа флогогенного фактора може бути фізичною, хімічною та біологічною.

- **Фізичні фактори запалення.**
 - ✓ механічна травма тканин,
 - ✓ надмірно висока або низька температура,
 - ✓ вплив електричного струму або променевої енергії,
 - ✓ проникнення у тканину чужорідного тіла тощо.
- **Хімічні фактори запалення:**
 - ✓ екзо- та ендогенні органічні або неорганічні кислоти і луги у високих концентраціях,
 - ✓ надлишок у тканинах органічних сполук: продуктів метаболізму, екскретів, компонентів біологічних рідин (молочної (МК), піровиноградної (ПВК) та інших кислот, а також їх солей, жовчі, сечі, сечовини, солей кальцію та ін.),
 - ✓ лікарські речовини, що вводяться у тканини (зокрема гіпертонічні розчини хлористого кальцію, калію, натрію, деякі вітаміни) та ін.
- **Біологічні агенти запалення** – одна з найбільш поширених причин запалення:
 - ✓ інфекційні (віруси, рикетсії, бактерії, а також одно- і багатоклітинні паразити, гриби),
 - ✓ імуноалергічні (комплекси Аг-Ат; антигенно- і генетично чужорідні структури, наприклад денатуровані білки або загиблі ділянки тканини; авто-Ат),
 - ✓ токсини комах, тварин, рослин.

Залежно від походження запальні чинники поділяють на **екзогенні** та **ендогенні**. У свою чергу, в кожній з цих груп виділяють **інфекційні** і **неінфекційні** агенти.

- **Екзогенні запальні чинники:**
 - інфекційно-паразитарні збудники (бактерії, рикетсії, віруси, паразити, мікоплазми, гриби),
 - токсини і отрути рослин, комах і тварин,
 - чужорідна плазма, сироватка (наприклад, при вакцинації) або цільна кров,
 - суспензії клітин,
 - трансплантовані тканини або органи.
- **Ендогенні чинники запалення:**
 - **Ендогенні біологічні агенти:**
 - ✓ продукти деструкції пошкоджених або загиблих тканин (наприклад, в результаті їх забиття, опіку, відмороження або порушення кровотоку в них),
 - ✓ активована умовно-патогенна мікрофлора,
 - ✓ імуноталергічні комплекси Аг+Ат+комплемента та ін.
 - **Ендогенні хімічні агенти** (продукти нормального або порушеного метаболізму):
 - ✓ Накопичення у тканинах сечової кислоти та її солей, сечовини та інших продуктів азотистого обміну при нирковій недостатності, що супроводжується розвитком запалення – виникають бронхіти, пневмонії, гастрити, дерматити.
 - ✓ При порушенні функції печінки, розладі обміну жовчних пігментів останні, а також інші компоненти жовчі, можуть в надлишку накопичуватися у різних тканинах, приводячи до розвитку в них запалення.

Умови, що впливають на виникнення і характер розвитку запалення

Інтенсивність дії флогогенних факторів. Виразність запального ефекту флогогенних факторів залежить не тільки від його природи або походження, але і від інтенсивності дії: чим вона вища, тим, як правило, більш гостро протікає запальна реакція.

Реактивність організму відноситься до числа найбільш значущих умов розвитку запалення. Реактивність може бути нормальною, підвищеною і зниженою (див. тему «Реактивність»).

Регіонарні особливості тканин або органів, які зазнали впливу флогогенного агента, надзвичайно важливі для виникнення і характеру розвитку запалення. Так, хронічна локальна травматизація тканин, дистрофічні процеси, порушення кровообігу, знижена активність механізмів імунної та неімунної резистентності полегшують реалізацію дії патогенного фактора і нерідко посилюють пошкодження тканин у вогнищі запалення.

ПАТОГЕНЕЗ ЗАПАЛЕННЯ

Виникнувши під впливом шкідливого чинника, запалення характеризується розвитком, як правило, більш-менш стереотипного і динамічного комплексу **змін у вогнищі запалення** і в організмі в цілому. Разом з тим (враховуючи, що запалення в більшості випадків є ланкою патогенезу різних хвороб) характер і динаміка запальних змін при різних захворюваннях і у різних пацієнтів мають специфіку.

Запалення – реакція всього організму на пошкодження, проте ефекторними його системами є: система крові, мікроциркуляторне русло, сполучна тканина (СТ).

Система крові грає вирішальну роль у реалізації запалення, оскільки лейкоцити служать головними клітинами-ефекторами процесу і вся система в цілому забезпечує виникнення і підтримання лейкоцитарної інфільтрації – основного компонента запалення. СТ є пусковою системою запалення, а мікроциркуляторне русло забезпечує взаємозв'язок між системою крові і СТ.

Компоненти запалення

Закономірна динаміка запалення як типового патологічного процесу залежить від того, що в основі його розвитку знаходиться декілька загальних і взаємопов'язаних компонентів (рис. 2). Кожен з цих компонентів запалення, в свою чергу, складний динамічний комплекс взаємозалежних реакцій, процесів і факторів.

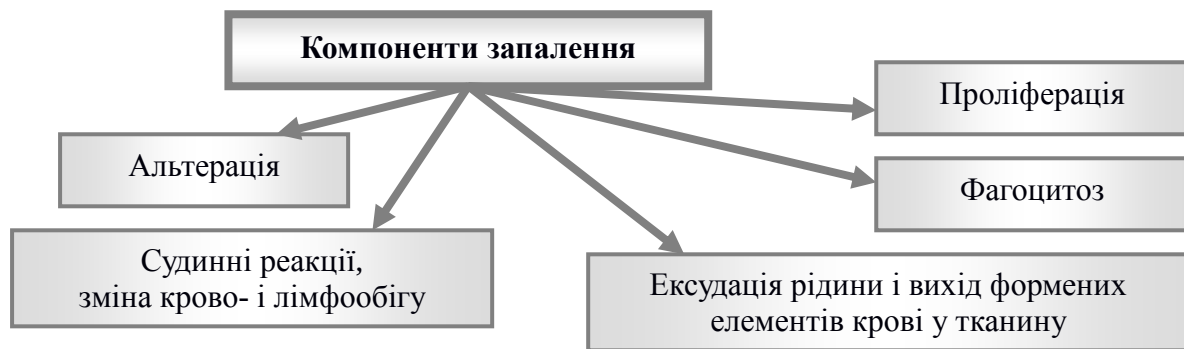


Рис. 2. Компоненти запалення

1. АЛЬТЕРАЦІЯ

Альтерація (лат. *alteratio* – зміна), або **дистрофія**, – пошкодження тканини, порушення в ній живлення (трофіки) і обміну речовин, її структури і функції.

Альтерація – перший і безпосередній наслідок шкідливої дії флогогенного фактора та ініціальна ланка механізму розвитку запалення.

Розрізняють **первинну** і **вторинну** альтерацію. Вони є складним комплексом змін різних сторін життєдіяльності клітин (рис. 3).



Рис. 3. Альтерація як компонент запалення

Зона первинної альтерації

Причина формування первинної альтерації: флогогенний фактор, що діє на тканину.

Локалізація первинної альтерації: місце прямого контакту причини запалення з тканиною (ця зона – епіцентр вогнища запалення).

Основні механізми первинної альтерації:

- Пошкодження мембранних структур і внутрішньоклітинних ферментів, а також структур міжклітинної речовини.
- Розлади енергетичного забезпечення функцій і пластичних процесів у пошкодженій тканині.
- Порушення трансмембранного перенесення і градієнта іонів, співвідношення їх між собою, вмісту рідини всередині і за межами клітини і в зоні альтерації в цілому.

Прояви первинної альтерації:

- Розлади функції пошкоджених, але ще життєздатних ділянок тканини поза зоною некрозу.
- Некроз.
- Значні фізико-хімічні зміни.
- Різні форми дистрофії.

Час початку розвитку вищевказаних змін коливається в широкому діапазоні і визначається особливостями флогогенного фактора, тканини або органу, що піддалися його впливу, реактивності організму. Проте перші зміни виявляються відразу після впливу причини запалення на тканину.

Первинна альтерація є результатом шкідливої дії *самого запального агента*, тому її вираженість при інших рівних умовах (реактивність організму, локалізація) залежить від *властивостей флогогену*. Первинна альтерація *не є компонентом запалення*, так як запалення – це реакція на *пошкодження*, викликане флогогеном, тобто на *первинну альтерацію*. Однак практично первинні і вторинні альтеративні явища важко відділити одне від одного. У той же час первинна альтерація вельми короткочасна і незначна в порівнянні із загальним її обсягом.

Зона вторинної альтерації

Вторинна альтерація безпосередньо не залежить від запального агента, для її розвитку *немає необхідності* в подальшій присутності флогогену в осередку. Вона є реакцією організму на *вже викликане шкідливим початком пошкодження*, тобто є невід'ємною частиною запальної реакції. Більш того, вторинна альтерація є необхідним компонентом запалення як захисно-приспосувальної реакції, спрямованої на локалізацію та елімінацію флогогену і (або) пошкодженої ним тканини. Шляхом вторинної альтерації досягаються усі інші запальні явища. Вона ініціює ексудацію, еміграцію лейкоцитів і проліферацію.

Причини вторинної альтерації:

- *Ефекти флогогенного агента* (хоча за межами епіцентру вогнища запалення ефективність його патогенного впливу значно нижча).
- Вплив факторів, *які вдруге формуються в зоні первинної альтерації* у зв'язку з утворенням медіаторів запалення, розвитком метаболічних, фізико-хімічних і дистрофічних змін.

Механізми розвитку вторинної альтерації:

- Розлади *місцевих механізмів нервової регуляції* в зв'язку з пошкодженням тіл нейронів, нервових стовбурів і/або їх закінчень, синтезу, накопичення і вивільнення з них нейромедіаторів.
- Порушення викиду *нейромедіаторів* (норадреналіну (НА), АХ та ін.) з нервових терміналей симпатичної і парасимпатичної системи у вогнищі запалення і стадійні зміни чутливості тканин до нейромедіатора в цьому вогнищі.
- Розлади *аксонного транспорту* трофічних і пластичних факторів (вуглеводів, ліпідів, білків, аденіннуклеотидів, нуклеїнових кислот, БАР, іонів) від тіл нейронів до соматичних клітин.
- Стадійні зміни тону судин *мікроциркуляторного русла* і в результаті – розлади кровообігу.
- БАР, що надходять в зону вторинної альтерації *із зони первинної альтерації*, а також утворюються за межами вогнища запалення.

У сукупності ці зміни обумовлюють розлади обміну речовин, значні фізико-хімічні зрушення **в зоні вторинної альтерації**, розвиток різних видів дистрофій і навіть некрозу.

Прояви вторинної альтерації

- Зміни структури клітин і міжклітинної речовини тканин, як правило, оборотні (ознаки пошкодження клітин, архітектури тканини та ін.).
- Розлади метаболізму (відхилення в обміні речовин).
- Помірні відхилення фізико-хімічних параметрів (рН, осмоляльності рідини, T° тканин).
- Зворотні зміни функції тканин і органів.

Як випливає з характеристики механізмів розвитку змін в зоні вторинної альтерації, її формування дещо зрушене в часі (секунди-хвилини) в порівнянні з термінами формування зони первинної альтерації.

Зміна обміну речовин при запаленні

У вогнищі запалення спостерігаються закономірні фазні зміни метаболізму, які полягають в енергетичному і пластичному забезпеченні місцевих адаптивних реакцій у вогнищі запалення, спрямовані на локалізацію, знищення та елімінацію флогогенного агента, а також на ліквідацію патогенних наслідків його впливу.

Порушення обміну вуглеводів при запаленні

У вогнищі запалення метаболізм вуглеводів зазнає характерні зміни, що виражаються в переважанні гліколізу і розвитку ацидозу.

Причини порушення обміну вуглеводів при запаленні

- Пошкодження мембранного апарату і мітохондріальних ферментів.
- Надлишок Ca^{2+} , який має роз'єднуючу дію на окисне фосфорилування.
- Збільшення у клітинах рівня АДФ, АМФ і неорганічного фосфату.

Прояви порушення обміну вуглеводів при запаленні

- Збільшення поглинання тканиною O_2 при одночасному зниженні ефективності окислення глюкози в процесі тканинного дихання.
- Активація глікогенолізу і гліколізу.
- Зменшення рівня АТФ у тканини.
- Накопичення надлишку МК і ПВК.

Наслідки порушення обміну вуглеводів при запаленні

- ❖ АТФ, що утворюється при гліколізі підтримує енергозалежні процеси у клітинах.
- ❖ Активація гліколізу супроводжується накопиченням у клітинах і в позаклітинному середовищі ПВК, МК та інших кислот, що веде до формування метаболічного ацидозу.
- ❖ Відзначається швидке відновлення ефективності тканинного дихання, зниження інтенсивності гліколізу і нормалізація енергетичного забезпечення клітинних процесів.

Порушення обміну ліпідів при запаленні

Обмін ліпідів у вогнищі запалення характеризується домінуванням ліполізу над реакціями їх синтезу (рис. 4).



Рис. 4. Зміни метаболізму ліпідів у вогнищі запалення

Порушення обміну білків при запаленні

Обмін білків характеризується переважанням протеолізу над процесами протеосінтеза.

Головні причини порушення обміну білків при запаленні:

- Пряма патогенна дія флогогенного агента, в тому числі ферментативний протеоліз.
- Виділення з пошкоджених клітин, а також з лейкоцитів, протеолітичних ферментів.
- Активація вільнорадикальних і перекисних реакцій.

Прояви обміну білків при запаленні представлені на рис. 5.

Наслідки обміну білків при запаленні:

- Деструкція мембран клітин, пошкоджених флогогенним фактором.
- Руйнування білкових структур.
- Активація імунних (в тому числі імунопатологічних) реакцій.

- Продукти протеолізу служать субстратом синтезу нових клітинних компонентів замість пошкоджених.

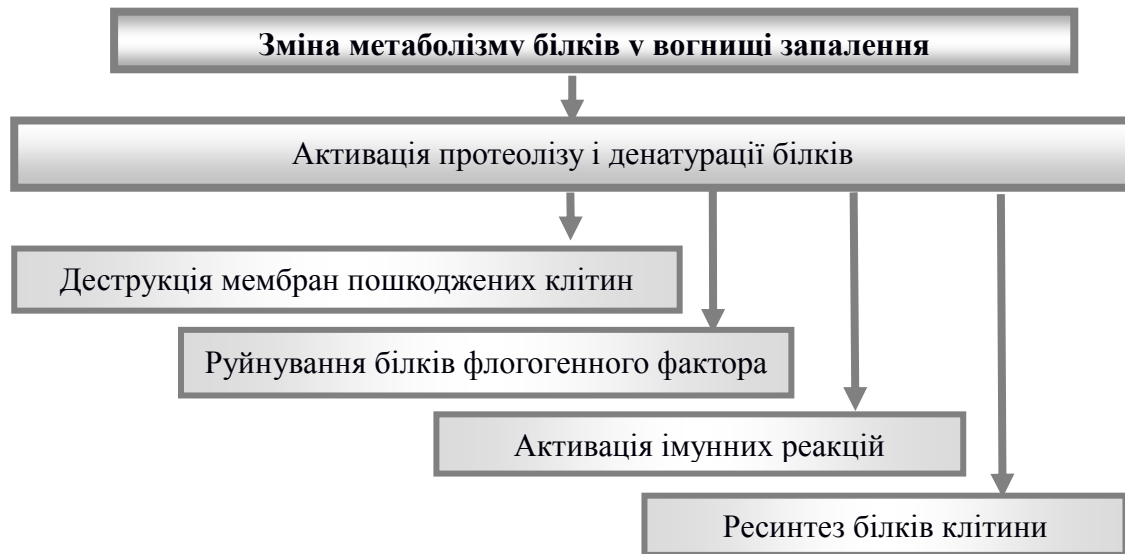


Рис. 5. Зміна метаболізму білків у вогнищі запалення

Порушення обміну іонів і води при запаленні

Головні причини порушення обміну іонів і води при запаленні

- Пряма шкідлива дія флогогенного агента на мембрани клітин.
- Порушення енергетичного забезпечення селективного переносу катіонів.
- Розлади роботи іонообмінних механізмів (H^+ - Ca^{2+} , Na^+ - Ca^{2+} , H^+ - K^+).
- Зниження кінетичної активності катіонзалежних мембранних АТФаз (Na^+ - K^+ -АТФази, Ca^{2+} - Mg^{2+} -АТФази).
- Порушення фізико-хімічного стану і мікроструктури клітинних мембран.

Прояви порушення обміну іонів і води при запаленні

У сукупності зазначені зміни супроводжуються *втратою клітиною* K^+ , Mg^{2+} , ряду мікроелементів і збільшенням їх концентрації на зовнішній поверхні клітинної мембрани. Одночасно з цим *підвищується внутрішньоклітинний* вміст Na^+ і Ca^{2+} , а також води.

Наслідки порушення обміну іонів і води при запаленні

Значне збільшення осмотичного тиску всередині клітин, набряк клітин та їх органел, перерозтягнення і розрив мембран і врешті-решт – загибель клітин.

Фізико-хімічні зміни в осередку запалення

Розлади обміну речовин супроводжуються істотними і закономірними фізико-хімічними зрушеннями у вогнищі запалення (рис. 6).



Рис. 6. Фізико-хімічні зміни в осередку запалення

Особливості зміни концентрації H^+ у вогнищі запалення:

Чим гостріше протікає запалення, тим більше виражений ацидоз (при гострому гнійному запаленні рН становить 6,5-5,39, а при хронічному – 7,1-6,6): з компенсованого він швидко трансформується у некомпенсований. Наслідки метаболічного ацидозу наведені на рис. 7.



Рис. 7. Ефекти ацидозу у вогнищі запалення

Гіперосмія у вогнищі запалення

У вогнищі запалення в більшій чи меншій мірі підвищується *осмотичний тиск*.

Причини гіперосмії у вогнищі запалення:

- Підвищене ферментативне і неферментативне руйнування макромолекул.
- Посилений гідроліз солей і сполук, що містять неорганічні речовини.
- Надходження осмотично активних сполук з пошкоджених і зруйнованих клітин.

Наслідки гіперосмії у вогнищі запалення:

- Гіпергідратація осередку запалення.
- Підвищення проникності судинних стінок.
- Стимуляція еміграції лейкоцитів.
- Зміна тонуусу стінок судин і кровообігу у вогнищі запалення.
- Формування відчуття болю.

Гіперонкія у вогнищі запалення

Збільшення онкотичного тиску в запаленої тканині – закономірний феномен.

Причини гіперонкія у вогнищі запалення:

- Збільшення концентрації білка у вогнищі запалення у зв'язку з посиленням ферментативного і неферментного гідролізу пептидів.
- Вихід білків (в основному альбумінів) з крові у вогнище запалення у зв'язку з підвищенням проникності стінок мікросудин.

Наслідки гіперонкії у вогнищі запалення. Основний – розвиток набряку.

Заряд та електричні потенціали

Причини порушення електрофізіологічних процесів в клітинах:

- ✓ Пошкодження клітинних мембран.
- ✓ Порушення енергозабезпечення трансмембранного перенесення іонів.
- ✓ Порушення іонного балансу в позаклітинній рідині.

Наслідки порушення електрофізіологічних процесів у клітинах:

- Зміна порогу збудливості клітин.
- Коливання чутливості клітин до дії БАР (цитокінів, гормонів та ін.).
- Потенціювання міграції фагоцитів за рахунок електрокінезу.

Зміна поверхневого натягу мембран у вогнищі запалення:

Для вогнища запалення характерне зменшення поверхневого натягу клітинних мембран.

Основна причина – значне збільшення концентрації у вогнищі запалення поверхневоактивних речовин (фосфоліпідів, вищих жирних кислот, K^+ , Ca^{2+} і деяких інших).

Наслідки зміни поверхневого натягу мембран у вогнищі запалення:

- Полегшення рухливості клітини, оскільки зменшення поверхневого натягу плазмолеми сприяє утворенню псевдоподій.
- Потенціювання адгезії клітин при фагоцитозі.
- Полегшення контакту фагоцитів і лімфоцитів при реалізації реакцій імунітету або алергії.

Колоїдний стан цитозолю і міжклітинної речовини у вогнищі запалення

Зміни колоїдного стану цитозолю і міжклітинної речовини виявляються вже на початковому етапі запалення.

Причини зміни колоїдного стану цитозолю у вогнищі запалення:

Надлишок H^+ , K^+ , Na^+ , жирних кислот, пептидів, амінокислот, інших метаболітів і БАР (поряд зі зміною ступеня гідратації цитоплазми) призводить до полегшення переходу «гель <-> золь». Найбільшою мірою така трансформація характерна для фагоцитів.

Основні механізми зміни колоїдного стану цитозолю у вогнищі запалення:

- Зміна ступеня полімеризації макромолекул (глікозаміногліканів, білків, протеогліканів та ін.).
- Фазові переходи мікрофіламентів:
 - ✓ Перехід цитозолю в стан гелю відбувається при утворенні з ниток F-актину впорядкованої структури (актинової решітки). Така структура формується при перехресному з'єднанні ниток актину за участю актинзв'язуючих білків і при низькій концентрації Ca^{2+} .
 - ✓ При збільшенні в цитоплазмі вмісту Ca^{2+} процес формування актинової решітки пригнічується, цитоплазма набуває стан золь.

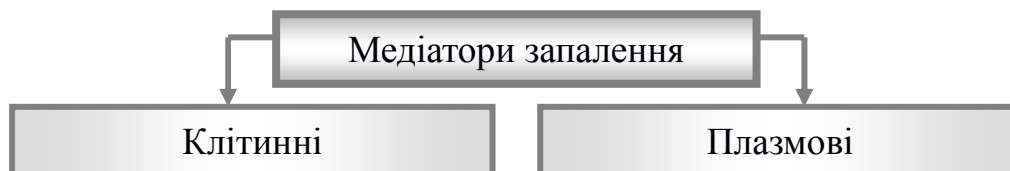
Наслідки зміни колоїдного стану цитозолю у вогнищі запалення: потенціювання міграції фагоцитів із судин в осередок запалення і далі – до об'єкту фагоцитозу.

Медіатори запалення

Утворення і реалізація ефектів БАР – одна з ключових ланок запалення. БАР забезпечують закономірний характер розвитку запалення, формування його загальних і місцевих проявів, а також результати запалення. Саме тому БАР нерідко визначають як «пускові чинники», «організатори», «внутрішній двигун», «мотор» запальної реакції, «медіатори запалення».

Медіатори (посередники) запалення – БАР, які утворюються при запаленні та забезпечують закономірний характер його розвитку і закінчення, формування місцевих і загальних ознак.

Усі медіатори запалення або їх неактивні попередники утворюються в різних клітинах організму. Їх поділяють на **клітинні** та **плазмові** (рис. 8, 9).



- Синтезуються у клітинах.
- Вивільняються у вогнищі запалення, як правило, в активному стані

- Синтезуються у клітинах.
- Вивільняються у плазму крові та/або міжклітинну рідину в неактивному стані.
- Активуються безпосередньо у вогнищі запалення.

Медіатори запалення обумовлюють розвиток і/або регуляцію:

- ❖ процесів альтерації (включаючи зміну обміну речовин, фізико-хімічних параметрів, структури і функції),
- ❖ судинних реакцій,
- ❖ ексудації рідини,
- ❖ еміграції клітин крові,
- ❖ фагоцитозу,
- ❖ проліферації,
- ❖ репаративних процесів у вогнищі запалення.

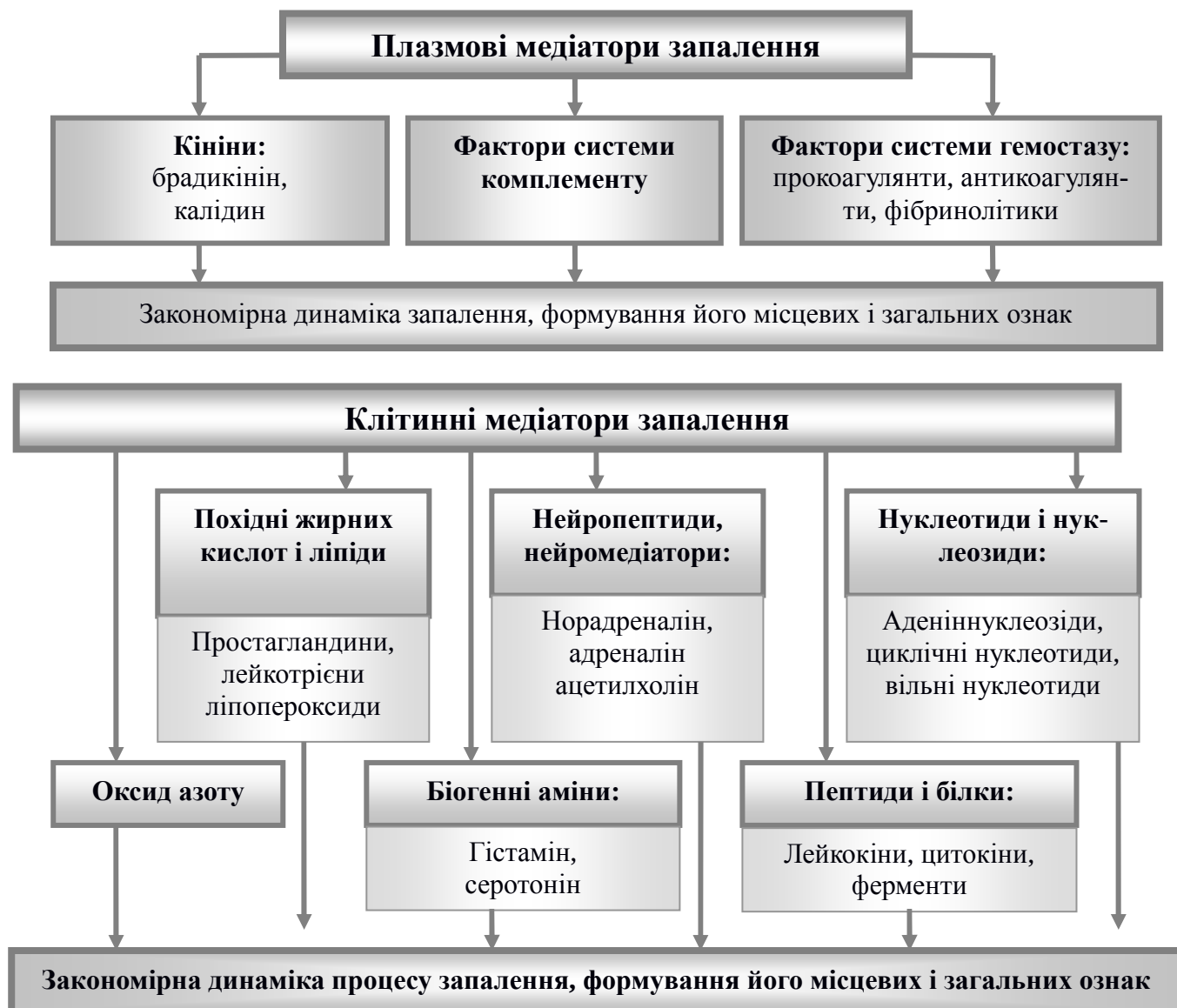


Рис. 9. Види медіаторів запалення

2. СУДИННІ РЕАКЦІЇ, ЗМІНА КРОВО- І ЛІМФООБІГУ

Компонент запалення «судинні реакції та зміни крово- і лімфообігу» є результатом альтерації тканини.

Судинні реакції поділяють на ті, що послідовно розвиваються в даній ділянці запалення стадії ішемії, венозної гіперемії, артеріальної гіперемії і стазу (рис. 10).



Рис. 10. Судинні реакції, зміна крово- і лімфообігу як компонент запалення

Ішемія при запаленні. При впливі на тканину флогогенного агенту, як правило, розвивається короткочасне (на кілька секунд) підвищення тонуусу гладком'язових клітин стінок артеріол і прекапілярів, тобто **локальна вазоконстрикція**. Ця перша стадія судинних реакцій у вигляді місцевої вазоконстрикції призводить до порушення кровотоку – **ішемії**.

Артеріальна гіперемія при запаленні. Друга стадія судинних реакцій у вигляді розширення просвіту артеріол і прекапілярів призводить до артеріальної гіперемії – збільшення припливу артеріальної крові і кровонаповнення тканини.

Венозна гіперемія при запаленні. Паралельно з вищезазначеними змінами, як правило, з'являються **ознаки венозної гіперемії** у вигляді збільшення просвіту посткапілярів і венул і уповільнення в них струму крові.

Предстаз. Через деякий час з'являються періодичні маятникоподібні рухи крові «вперед <-> назад». Це є ознакою переходу венозної гіперемії у стан, що **передусь стазу (предстаз)**. Причина маятникоподібного руху крові: у вогнищі запалення виникає механічна перешкода відтоку крові по посткапілярах, венулах і венах. Перешкоди створюють виникаючі при уповільненні течії крові і гемоконцентрації агрегати формених елементів крові у просвіті судини і пристінкові мікротромби. Таким чином, під час систоли кров рухається від артеріол до венул, а під час діастоли – від венул до артеріол.

Стаз при запаленні. Четверта стадія судинних реакцій – **стаз** – характеризується дискоординованою зміною тонуусу стінок мікросудин і як наслідок – припиненням потоку крові і лімфи до осередку запалення. Тривалий стаз веде до розвитку дистрофічних змін у тканини і загибелі окремих її ділянок.

3. ЕКСУДАЦІЯ РІДИНИ І ВИХІД ФОРМЕНІХ ЕЛЕМЕНТІВ КРОВІ У ТКАНИНУ

Артеріальна і венозна гіперемія, стаз і підвищення проникності стінок мікросудин у вогнищі запалення супроводжуються виходом плазми, а також формених елементів крові з мікросудин в тканині і/або порожнини тіла з утворенням **ексудату** (рис. 11).

Процес ексудації починається незабаром після дії шкідливого чинника на тканину і триває до початку репаративних реакцій у вогнищі запалення.

Ексудат – рідина, яка виходить з мікросудин, що містить велику кількість білка і форменні елементи крові, що накопичується у тканинах і/або порожнинах тіла при запаленні.

Причини ексудації

Основна причина ексудації – збільшення проникності стінок мікросудин внаслідок безлічі процесів, що ушкоджують їх стінку (представлені на рис. 12).

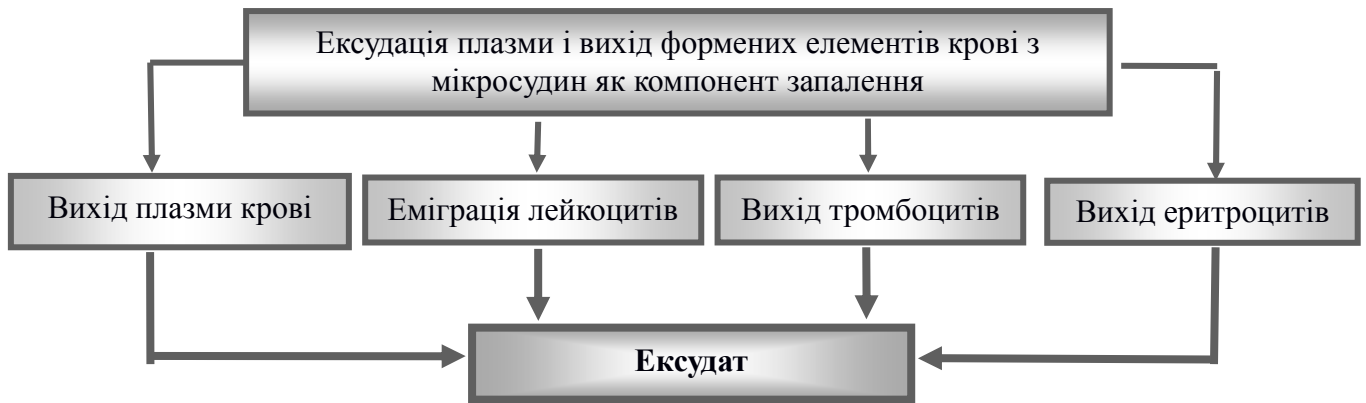


Рис. 11. Формування ексудату у вогнищі запалення

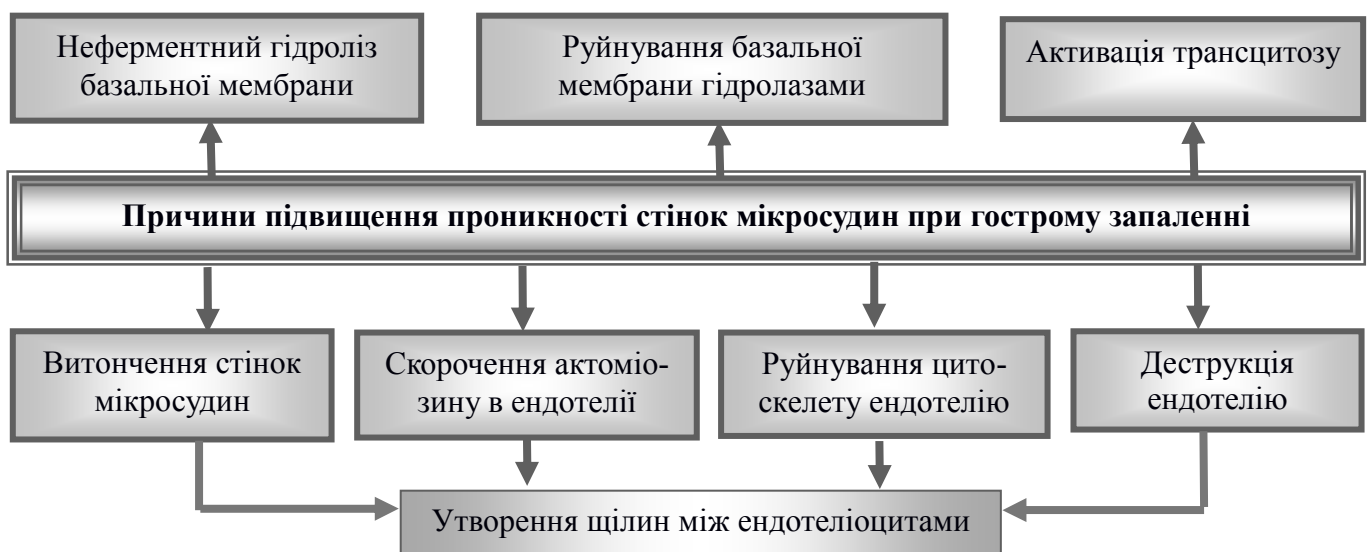


Рис. 12. Причини підвищення проникності стінок мікросудин при гострому запаленні

Фактори потенціювання ексудації

Існує група факторів, що потенціюють утворення ексудату:

- Збільшення перфузійного тиску (підсилює фільтрацію рідини через судинну стінку).
- Зростання площі ексудації (в результаті розтягування стінок мікросудин).
- Підвищення проникності базальної мембрани судин (під впливом медіаторів запалення).
- Збільшення осмотичного і онкотичного тиску в осередку запалення.

Види ексудату

Залежно від наявності в ексудаті клітин та їх типу, а також від хімічного складу ексудату розрізняють фібринозний, серозний, геморагічний, гнійний, гнильний і змішані види ексудатів.

- ✓ **Фібринозний ексудат** містить велику кількість фібриногену і фібрину.
- ✓ **Серозний ексудат** складається з напівпрозорої рідини, багатої білком (до 2-3%), і нечисленних клітин, в тому числі формених елементів крові.
- ✓ **Геморагічний ексудат** містить велику кількість білка і еритроцитів, а також інші формені елементи крові.
- ✓ **Гнійний ексудат** - каламутна густа рідина, що містить до 6-8% білка і велику кількість різних форм лейкоцитів, мікроорганізмів, загиблених клітин пошкодженої тканини.
- ✓ **Гнильний ексудат.** Будь-який вид ексудату може набути гнильного (іхорозного) характеру при проникненні до середку запалення гнильної мікрофлори (анаеробів).

- ✓ **Змішані форми** ексудату можуть бути найрізноманітнішими (наприклад, серозно-фібринозний, гнійно-фібринозний, гнійно-геморагічний та ін.).

Склад і діагностичне значення ексудату

При запаленні інфекційно-алергічної природи в ексудаті виявляється велика кількість лімфо- і моноцитів, а також високий рівень глобулінів.

- ❖ При запаленні, викликаному паразитами, в ексудаті домінують еозинофіли і міститься багато глобулінів.
- ❖ При гострому запаленні, причиною якого є мікроби, в ексудаті виявляється велика кількість нейтрофілів і альбумінів.

Значення процесу ексудації в вогнищі запалення (рис. 13).



Рис. 13. Значення процесу ексудації у вогнищі запалення

Еміграція лейкоцитів

Через 1-2 години після впливу на тканину флогогенного фактора в осередку гострого запалення виявляється велика кількість нейтрофілів та інших гранулоцитів, які вийшли (емігрували) з просвіту мікросудин, а пізніше – через 15-20 годин і більше – моноцитів, а потім і лімфоцитів.

Еміграція лейкоцитів (лат. *emigratio* – виселення, переселення) – активний процес їх виходу з просвіту мікросудин в міжклітинний простір. Здійснюється шляхом діapedезу головним чином через стінку венул. **Процес еміграції послідовно проходить стадії** (рис. 14):

- крайового стояння лейкоцитів (маргінація) умовно ділять на чотири етапи,
- адгезії лейкоцитів до ендотелію і проникнення через судинну стінку,
- спрямованого руху лейкоцитів у вогнищі запалення (в тому числі хемокінез). Провідні фактори, що визначають хемо- і електротаксис лейкоцитів, представлені на рис. 15.

Значення еміграції лейкоцитів відображено на рис. 16.

4. ФАГОЦИТОЗ

Фагоцитоз – обов'язковий і невід'ємний компонент запалення – складна біологічна реакція, яка полягає в ендоцитозі чужорідного агента. Згідно з уявленнями І.І. Мечникова (1982), ключовою ланкою механізму запалення є саме фагоцитоз – виявлення, захоплення і знищення фагоцитами флогогенних агентів (бактерій, інших клітинних і неклітинних частинок).

Фагоцитоз – активний біологічний процес, що полягає в поглинанні чужорідного матеріалу і його внутрішньоклітинної деструкції спеціалізованими клітинами організму – фагоцитами. Фагоцитоз здійснюють спеціальні клітини – фагоцити (переважно макрофаги і нейтрофіли). В ході фагоцитозу утворюються великі ендоцитозні бульбашки – фагосоми. Фагосоми зливаються з лізо-

сомами і формують фаголізосоми. Фагоцитоз індукують сигнали, що впливають на рецептори в плазмолемі фагоцитів (наприклад, Ат, які опсонізують частку, яка фагоцитується).

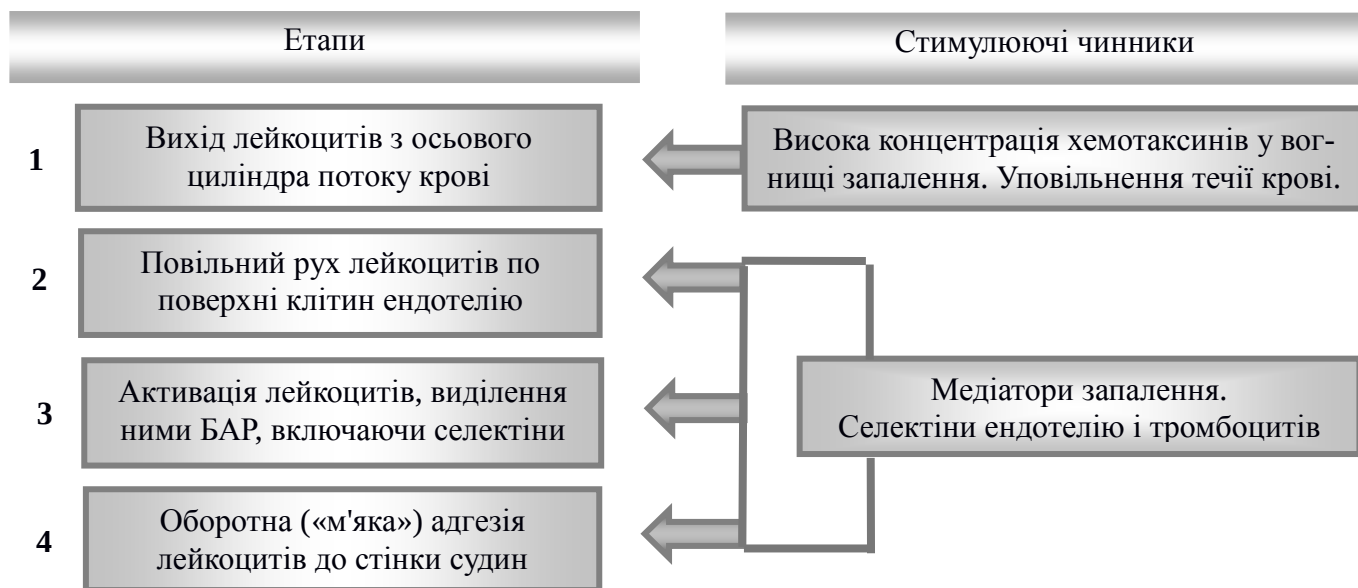


Рис. 14. Етапи стадії крайового стояння лейкоцитів і фактори, що стимулюють крайове стояння



Рис. 15. Фактори, що забезпечують спрямований рух лейкоцитів до об'єкта фагоцитозу

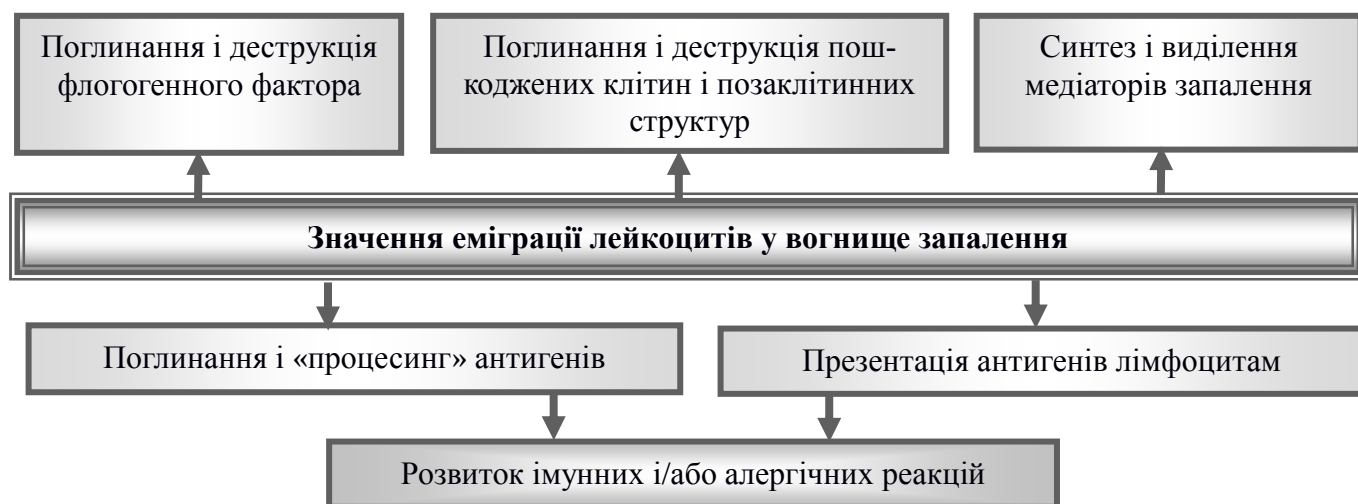


Рис. 16. Значення еміграції лейкоцитів у вогнище запалення

Незавершений фагоцитоз

Поглинені фагоцитами бактерії зазвичай гинуть і руйнуються, але деякі мікроорганізми, що мають капсули або щільні гідрофобні клітинні стінки, захоплені фагоцитом, можуть бути стійкі до дії лізосомальних ферментів або здатні блокувати злиття фагосом і лізосом. Таким чином, вони на тривалий час залишаються у фагоцитах у життєздатному стані. Такий різновид фагоцитозу отримав назву **незавершеного**.

Існує безліч причин незавершеного фагоцитозу, основні з них представлені на рис. 17. Багато факультативних і облігатних внутрішньоклітинних паразитів не тільки зберігають життєздатність всередині клітин, а й здатні розмножуватися.



Рис. 17. Основні причини незавершеного фагоцитозу

Персистування патогенів опосередковують три основних механізми.

1. **Блокада фагосоми-лізосомального злиття.** Цей феномен виявлений у вірусів (наприклад, у вірусу грипу), бактерій (наприклад, у мікобактерій) і найпростіших (наприклад, у токсоплазм).
2. **Резистентність до лізосомальних ферментів** (наприклад, гонококи і стафілококи).
3. **Здатність патогенних мікроорганізмів швидко залишати фагосоми після поглинання і тривало перебувати в цитоплазмі** (наприклад, рикетсії).

5. ПРОЛІФЕРАЦІЯ

Проліферація (лат. *proliferatio* – розмноження) – компонент запального процесу і його завершальна стадія, що характеризується збільшенням числа стромальних і, як правило, паренхіматозних клітин, а також утворенням міжклітинної речовини у вогнищі запалення.

Процеси проліферації спрямовані на *регенерацію альтерованих і/або заміщення зруйнованих* тканинних елементів. Суттєве значення на цій стадії запалення мають різні БАР, особливо стимулюючи проліферацію клітин (мітогени). Проліферативні процеси при гострому запаленні починаються незабаром після впливу флогогенного фактора на тканину і більш виражені по периферії зони запалення. Однією з умов оптимального перебігу проліферації є загасання процесів альтерації та ексудації.

В проліферації можна виділити кілька **стадій**: 1) розмноження клітин, 2) їх міграція, 3) активація, 4) посилене утворення ними міжклітинної речовини і волокон.

Заміщення **загиблих і пошкоджених** при запаленні тканинних елементів відзначається після деструкції і елімінації їх (цей процес отримав назву *раневого очищення*).

Результати проліферації

При *сприятливому* перебігу у вогнищі запалення спостерігається повна регенерація тканини – заповнення її загиблих і відновлення оборотно пошкоджених структурних елементів. При *значному руйнуванні* ділянки тканини на місці дефекту паренхіматозних клітин утворюється спочатку *грануляційна тканина*, а в міру її дозрівання – *рубець*, тобто спостерігається **неповна регенерація**.

КЛАСИФІКАЦІЯ ЗАПАЛЕННЯ

Запалення класифікується за характером перебігу, домінуванням того чи іншого компонента запалення, локалізацією, типом тканинної реакції.

За характером перебігу виділяють:

- Гостре запалення – тривалість перебігу до 2 місяців.
- Підгостре, або тривале гостре запалення – тривалість перебігу до 6 місяців.
- Хронічне запалення – триває роками.

За домінуванням того чи іншого компонента запалення виділяють:

- Альтеративне запалення.
- Ексудативне запалення.
- Проліферативне запалення.

За локалізацією в органі виділяють:

- Паренхиматозне запалення.
- Інтерстиціальне (проміжне) запалення.
- Змішане запалення.

За типом тканинної реакції виділяють:

- Специфічне запалення.
- Неспецифічне (банальне) запалення.

Гостре запалення

Ознаки гострого запалення підрозділяють на місцеві і загальні (системні).

Місцеві ознаки гострого запалення

Місцеві ознаки гострого запалення сформульовані ще в античності. До них віднесені **rubor, tumor, dolor, calor, functio laesa**.

Rubor

Причини почервоніння (лат. «rubor»):

- ✓ артеріальна гіперемія;
- ✓ збільшення числа, а також розширення артеріол і прекапілярів;
- ✓ зростання кількості функціонуючих капілярів;
- ✓ «артеріалізація» венозної крові, обумовлена підвищенням вмісту HbO₂ у венозній крові.

Tumor

Причини припухлості (лат. «tumor»):

- ✓ збільшення кровонаповнення тканини в результаті артеріальної і венозної гіперемії;
- ✓ збільшення лімфоутворення (у зв'язку з артеріальною гіперемією);
- ✓ розвиток набряку тканини;
- ✓ проліферація у вогнищі запалення.

Dolor

Причини болю (лат. «dolor»):

- ✓ вплив на рецептори медіаторів запалення (гістаміну, серотоніну, кінінів, деяких простагландинів);
- ✓ висока концентрація H⁺, метаболітів (МК, ПВК та ін.);
- ✓ деформація тканини при скупченні в ній запального ексудату.

Calor

Причини підвищення температури (лат. «calor») в зоні запалення:

- ✓ розвиток артеріальної гіперемії, яка супроводжується збільшенням припливу більш теплої крові;
- ✓ підвищення інтенсивності обміну речовин, що поєднується зі збільшенням вивільнення теплової енергії;

Functio laesa

Причини порушення функції (лат. «functio laesa») органу або тканини:

- ✓ шкідлива дія флогогенного фактора;
- ✓ розвиток у відповідь на шкідливу дію флогогенного фактора альтеративних процесів, судинних реакцій та ексудації.

Системні ознаки гострого запалення

Системні, загальні зміни в організмі представлені на рис. 18.



Рис. 18. Загальні ознаки гострого запалення

Лейкоцитоз – збільшення кількості лейкоцитів в певному обсязі крові і, як правило, в організмі в цілому.

Причини лейкоцитозу:

- Дія флогогенного агента, особливо якщо він відноситься до мікроорганізмів.
- Продукти, які утворюються і вивільняються при пошкодженні власних клітин активують синтез безпосередніх стимуляторів лейкопоезу – лейкопоетинів і/або блокують активність інгібіторів проліферації лейкоцитів.

Гарячка

Основна причина гарячки – утворення надлишку ІЛ-1 і ІЛ-6, що надають, крім іншого, також і пірогенну дію.

Помірне підвищення T° тіла: перешкоджає розмноженню багатьох мікроорганізмів, знижує стійкість їх до ЛЗ, активує імунні реакції, стимулює метаболізм, сприяє підвищенню функції клітин ряду органів і тканин.

Диспротеїнемія

Причини:

- ✓ Збільшення в крові фракції глобулінів. Це пов'язане з активацією гуморальної ланки імунітету.
- ✓ При запаленні, що поєднується з інтоксикацією або розладом функцій серцево-судинної, дихальної, ендокринної та інших систем, може порушуватися синтез альбумінів у печінці з розвитком дисбалансу альбумінів і глобулінів (диспротеїнемією).

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)

Причини прискорення ШОЕ

- Диспротеїнемія.
- Зміна фізико-хімічних властивостей крові (розвиток ацидозу, гіперкаліємії, збільшення рівня проагрегантів).
- Активація процесів адгезії, агрегації та зсідання еритроцитів.

Інші загальні зміни в організмі. При розвитку запалення спостерігаються й інші загальні зміни в організмі:

- відхилення вмісту в біологічних рідинах активності ферментів;

- зміна вмісту або активності компонентів системи згортання, протизгортаючої і фібринолітичної систем;
- алергізація організму.

Таким чином, запалення, будучи місцевим процесом, відображає загальну, системну реакцію організму на дію флогогенного агента і його наслідків.

Хронічне запалення

Хронічне запалення може бути **первинним і вторинним**. Якщо перебіг запалення після гострого періоду набуває затяжного характеру, то воно позначається як **«вторинно-хронічне»**. Якщо запалення спочатку має *персистуючий* (млявий і тривалий) перебіг, його називають **«первинно-хронічним»**.

З огляду на, що у вогнищі хронічного запалення знаходять велику кількість фагоцитів і лімфоцитів, хронічне запалення (в тому числі специфічні його форми при ряді інфекційних хвороб) позначають як **мононуклеарно-інфільтративне**.

Причини хронічного запалення:

- Різні форми фагоцитарної недостатності.
- Тривалий стрес та інші стани, що супроводжуються підвищеною концентрацією в крові КА і глюкокортикоїдів. Зазначені групи гормонів пригнічують процеси проліферації, дозрівання і активність фагоцитів, потенціюють їх руйнування.
- Повторне пошкодження тканини або органу (наприклад, легенів компонентами пилу), що супроводжується утворенням чужорідних Аг і розвитком імунопатологічних реакцій.
- Персистуюча інфекція і/або інтоксикація (наприклад, хронічна мікробна і/або грибова інфекція нерідко поєднується з алергічними реакціями).
- Патогенна дія факторів імунної автоагресії.

Умови, що сприяють хронічному перебігу запалення

- *Значне накопичення у вогнищі запалення активованих макрофагів.* Це характерне для деяких видів незавершеного фагоцитозу при поглинанні фагоцитами збудників токсоплазмозу, прокази, бруцельозу, туберкульозу або при захопленні макрофагами органічних і неорганічних об'єктів, що не піддаються деструкції та екзоцитозу (часток пилу, макромолекул декстрану та ін.).
- *Тривала стимуляція* макрофагів різними цитокінами, імунними комплексами, продуктами розпаду мікробів або клітин організму.
- *Міграція до осередку запалення* надмірної кількості поліморфноядерних лейкоцитів. Вони викликають деструкцію матриксу СТ, секретують велику кількість БАР, що обумовлюють, у свою чергу, залучення до зони пошкодження фагоцитів та їх активацію.
- *Активация ангиогенезу в осередку хронічного запалення.* При цьому можуть утворитися (як при хомінгу) венули з високим ендотелієм. Плазмалема цих ендотеліальних клітин містить адресини, що стимулюють міграцію лімфоцитів і моноцитів у вогнище хронічного запалення.
- Названі вище та інші фактори призводять до накопичення у вогнищі запалення великої кількості *активованих макрофагів*. Ці клітини, у свою чергу, забезпечують потенціювання процесів розвитку хронічного запалення. До числа основних серед них відносяться:
 - ❖ пошкодження тканини продуктами активованих макрофагів: гідролазами (протеазами, ліпазами та ін.), надлишком метаболітів арахідонової кислоти (лейкотрієнами, простагландинами, тромбоксаном А₂ та ін.), активними формами О₂, продуктами ліпопероксидації;
 - ❖ утворення фіброзної тканини, стимульоване тканинними факторами зростання, факторами ангиогенезу, стимуляторами фібриногенезу.

Прояви хронічного запалення

Для хронічного запалення характерний ряд ознак: гранульоми, капсула, некроз, переважання моноцитарного і лімфоцитарного інфільтрату.

- *Формування гранульом* (при туберкульозному, бруцельозному або сифілітичному запаленні).
- *Значна інфільтрація вогнища* запалення різними видами лейкоцитів, але переважно моноцитами і лімфоцитами.

- *Утворення фіброзної капсули* (при наявності в тканини стороннього тіла або відкладення солей кальцію).
- Часто розвиваються некрози у центрі вогнища хронічного запалення.

Хронічне запалення протікає протягом **багатьох років** і навіть **всього життя пацієнта** (наприклад, у хворих на проказу, туберкульоз, токсоплазмоз, хронічні форми пневмонії, гломерулонефриту, гепатиту, ревматоїдного артриту та ін.).

Види запалення в залежності від переважаючого компонента запалення

АЛЬТЕРАТИВНЕ ЗАПАЛЕННЯ – це такий вид запалення, при якому переважає пошкодження у вигляді дистрофії і некрозу.

ЕКСУДАТИВНЕ ЗАПАЛЕННЯ характеризується домінуванням реакції судин мікроциркуляторного русла з формуванням ексудату, в той час як альтеративний і проліферативний компоненти менш виражені.

Залежно від **характеру ексудату** виділяють наступні види ексудативного запалення:

Серозне запалення характеризується утворенням ексудату, який містить 1,7-2,0 г/л білка і невелику кількість клітин. Перебіг серозного запалення, як правило, гострий.

Локалізація. Виникає найчастіше в серозних оболонках, СО, шкірі, рідше у внутрішніх органах: в печінці ексудат накопичується в перисинусоїдальному просторі, в міокарді – між м'язовими волокнами, у нирках – в просвіті клубочкової капсули, у стромі.

Результат серозного запалення зазвичай сприятливий. Навіть значна кількість ексудату може розсмоктуватися. У внутрішніх органах на виході серозного запалення при хронічному його перебігу іноді розвивається склероз.

Значення визначається ступенем функціональних порушень. У порожнині серцевої сорочки запальний випіт ускладнює роботу серця, в плевральній порожнині призводить до здавлення легені.

Геморагічне ексудативне запалення характеризується утворенням ексудату, який представлений здебільшого еритроцитами.

За перебігом – це гостре запалення.

Механізм його розвитку пов'язаний з різким підвищенням проникності мікросудин, вираженим еритродіapedезом і зниженим лейкодіapedезом у зв'язку з негативним хемотаксисом по відношенню до нейтрофілів. Іноді вміст еритроцитів такий великий, що ексудат нагадує крововилив, наприклад, при сибірковому менінгоенцефаліті – «червона шапка кардинала».

Причини: важкі інфекційні захворювання (грип, чума, сибірка), іноді геморагічне запалення може приєднуватися до інших видів запалення, особливо на тлі авітамінозу С, і в осіб, які страждають на патологію органів кровотворення.

Локалізація. Геморагічне запалення зустрічається в шкірі, у СО верхніх дихальних шляхів, ШКТ, у легенях, ЛВ.

Результат геморагічного запалення залежить від його причини. За позитивного результату відбувається повне розсмоктування ексудату.

Значення. Це запалення дуже важке, яке нерідко закінчується летально.

Фібринозне ексудативне запалення характеризується утворенням ексудату, багатого на фібриноген, який в ураженій (некротизованій) тканини перетворюється у фібрин. Цьому процесу сприяє звільнення в зоні некрозу великої кількості тромбопластину.

Перебіг, як правило, гострий. Іноді, наприклад, при туберкульозі серозних оболонок, воно має хронічний характер.

Причини. Фібринозне запалення може викликатися збудниками дифтерії і дизентерії, диплококами Френкеля, стрептококами і стафілококами, мікобактерією туберкульозу, вірусами грипу, ендотоксинами (при уремії), екзотоксинами (отруєння сулемою).

Локалізується на слизових і серозних оболонках, в легенях. На їх поверхні з'являється сірувато-білувата плівка («плівчасте» запалення). Залежно від глибини некрозу і виду епітелію СО плівка може бути пов'язана з підлеглими тканинами або *пухко* (і тому легко відділятися), або *міцно* (і, внаслідок цього, важко відділятися). Розрізняють два типи фібринозного запалення: **крупозне і дифтеритичне**.

Крупозне запалення (від шотл. *croup* – плівка) виникає при неглибокому некрозі у СО верхніх дихальних шляхів, ШКТ, покритих призматичним епітелієм, де зв'язок епітелію з підлеглою тканиною пухкий, тому плівки, що утворюються, легко відділяються разом з епітелієм навіть при глибокому просочуванні фібрином.

Макроскопічно СО потовщена, набрякла, тьмяна, як би посипана тирсою, якщо плівка відділяється, виникає поверхневий дефект. Серозна оболонка стає шорсткою, як би покрита волосняним покривом – нитками фібрину. При фібринозному перикардиті у таких випадках говорять про «волосате серце». Крім слизових і серозних оболонок крупозне запалення може виникати в легенях (крупозна пневмонія) (рис. 19).



Рис. 19 Крупозна пневмонія

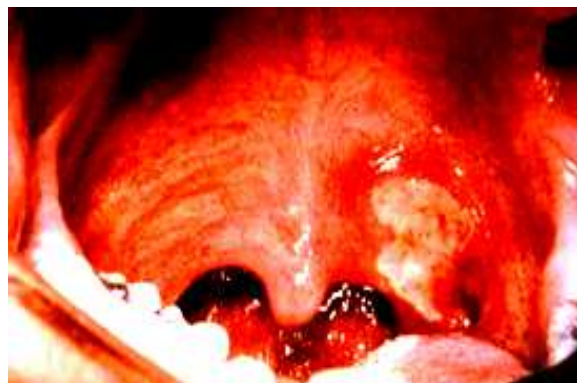


Рис. 20 Дифтерія зеву

Дифтеритичне запалення (від греч. *diphthera* – шкіряста плівка) розвивається при глибокому некрозі тканини і просочуванні некротичних мас фібрином на СО, покритих плоским епітелієм (порожнина рота, зів (рис. 20), мигдалики, надгортанник, стравохід, істинні голосові зв'язки). Фібриозна плівка щільно спаяна з підлеглою тканиною, при відторгненні виникає глибокий дефект. Це пояснюється тим, що клітини плоского епітелію тісно пов'язані між собою і з підлеглою тканиною.

Результат фібринозного запалення слизових і серозних оболонок неоднаковий. При крупозному запаленні утворені дефекти поверхневі і можлива *повна регенерація епітелію*. При дифтеритичному запаленні утворюються глибокі виразки, які заживають шляхом *рубцювання*. У серозних оболонках маси фібрину піддаються організації, що призводить до утворення *спайок* між вісцеральним і парієтальним листками плеври, очеревини, навколосерцевої сорочки (спайковий перикардит, плеврит). На виході фібринозного запалення можливе *повне зрощення серозної порожнини сполучною тканиною* – її облітерація. Одночасно, в ексудат можуть відкладатися солі кальцію, прикладом може служити «панцирне серце».

Значення фібринозного запалення дуже велике, оскільки воно становить морфологічну основу дифтерії, дизентерії, спостерігається при інтоксикаціях (уремії). При утворенні плівок у гортані, трахеї виникає *небезпека асфіксії*; при відторгненні плівок в кишечнику можлива *кровотеча з утворених виразок*. Спайковий перикардит і плеврит супроводжуються розвитком *легенево-серцевої недостатності*.

Гнійне ексудативне запалення характеризується домінуванням в ексудаті *нейтрофілів*, які разом з рідкою частиною ексудату утворюють *гній*. До складу гною входять лімфоцити, макрофаги, некротизовані клітини місцевої тканини.

Локалізація. Гнійне запалення зустрічається в будь-якому органі, в будь-якій тканині.

Види гнійного запалення залежно від поширеності і локалізації:

- Фурункул – це гостре гнійно-некротичне запалення волосяного мішечка (фолікула) і пов'язаної з ним сальної залози з оточуючою її клітковиною.
- Карбункул – це гостре гнійне запалення декількох поруч розташованих волосяних мішечків і сальних залоз з омертвінням шкіри і підшкірної клітковини ураженої ділянки.
- Флегмона – це дифузне гнійне запалення клітковини (підшкірної, міжм'язової, заочеревинної тощо) або стінки порожнього органа (шлунка, червоподібного відростка, жовчного міхура).
- Абсцес (гнійник) – вогнищеве гнійне запалення з розплавленням тканини і утворенням порожнини, заповненої гноєм.
- Емпієма – гнійне запалення з накопиченням гною у закритих (погано дренованих) порожнинах.

Змішане запалення. У тих випадках, коли до одного виду ексудату приєднується інший, спостерігається змішане запалення. Тоді говорять про *серозно-гнійне, серозно-фібринозне, гнійно-геморагічне або фібринозно-геморагічне* запалення. Найчастіше зміна виду ексудативного запалення спостерігається при приєднанні нової інфекції, зміні реактивності організму.

ПРОЛІФЕРАТИВНЕ ЗАПАЛЕННЯ (продуктивне) – характеризується домінуванням проліферації клітин. Альтеративні і ексудативні зміни відступають на другий план.

Перебіг може бути гострим, але в більшості випадків – хронічним.

Гостре проліферативне запалення спостерігається при ряді інфекційних (черевний і висипний тифи, туляремія, бруцельоз), інфекційно-алергічних захворювань (гостра ревматична лихоманка, гострий гломерулонефрит).

Хронічний перебіг характерний для більшості проміжних продуктивних процесів (проліферативний міокардит, гепатит, нефрит з виходом у склероз), більшості типів гранулематозного запалення, продуктивного запалення з утворенням поліпів і гострокінцевих кондилом).

Локалізація. Проліферативне запалення зустрічається в будь-якому органі, будь-якій тканині.

РОЛЬ РЕАКТИВНОСТІ У ЗАПАЛЕННІ

Виникнення, розвиток, перебіг і результат запалення залежать від реактивності організму, яка, в свою чергу, перш за все, визначається функціональним станом вищих регуляторних систем – нервової, ендокринної, імунної.

Роль нервової системи. Участь НС в патогенезі запалення стало очевидним завдяки дослідженням І.І. Мечникова з порівняльної патології запалення, який демонстрував, що чим складніше організм, ніж більш диференційована його НС, тим яскравіше і повніше виявляється запальна реакція. Надалі була встановлена істотна роль рефлекторних механізмів у виникненні і розвитку запалення. На значення вищих відділів ЦНС вказують затримка розвитку і послаблення запалення на тлі наркозу. Відома можливість відтворення умовнорефлекторного запалення і лейкоцитозу, тобто на дію лише умовного подразника (чухання або нагрівання шкіри живота) після вироблення умовного рефлексу із застосуванням флогогену (внутрішньоочеревинне введення убитих стафілококів) як безумовного подразника. Про роль нижчих відділів ЦНС свідчать дані про розвиток великих запальних процесів у шкірі і СО при хронічному пошкодженні та-ламичної ділянки. Вважається, що це пов'язане з порушенням нервової трофіки тканин і, таким чином, зменшенням їх стійкості до шкідливих агентів. Значний вплив на розвиток запалення надає ВНС. При десимпатизації одного вуха кролика і викликанні запалення обох вух шляхом занурення їх в гарячу воду запалення більш бурхливо протікає на десимпатизованому вусі, але і закінчується швидше.

Ендокринна система. По відношенню до запалення гормони можна розділити на про- та протизапальні. До перших відносяться СТГ, мінералокортикоїди, тиреоїдні гормони, інсулін, до других – кортикотропін, глюкокортикоїди, статеві гормони.

Імунна система. При підвищенні стійкості організму до шкідливого агента запалення характеризується зменшеною інтенсивністю і закінчується швидше. При зниженій імунологічній реактивності спостерігається мляве, затяжне, часто рецидивуюче і повторне запалення. При підвищеній імунологічній реактивності (алергії) запалення буває більш бурхливим, з переважанням альтеративних явищ, аж до некрозу. Ефектори нервової, ендокринної та імунної систем – нейромедіато-

ри, нейропептиди, гормони і лімфокіни – здійснюють як прямий регулюючий вплив на тканину, судини і кров, гемо- та лімфопоез, так і опосередкований іншими медіаторами запалення, вивільнення яких вони модулюють через специфічні рецептори клітинних мембран і зміни концентрацій циклічних нуклеотидів у клітинах.

Залежно від реактивності організму запалення може бути нормергічне, гіперергічне і гіпергічне.

Нормергічне запалення – запалення в нормальному організмі.

Гіперергічне запалення – бурхливо протікаюче запалення, запалення в сенсibiliзованому організмі (феномен Артюса, реакція Манту та ін.). Характеризується переважанням явищ альтерації.

Гіпергічне запалення – слабо виражене, мляво протікаюче запалення. Спостерігається при підвищеній стійкості до подразника і характеризується зменшеною інтенсивністю і швидшим завершенням (**позитивна гіпергія**). Також буває при зниженій загальній та імунологічній реактивності (імунодефіцити, голодування, пухлини, ЦД ін.) і відрізняється слабкою динамікою, затяжним перебігом, затримкою елімінації флогогену і пошкодженій ім тканини (**негативна гіпергія**).

Значення реактивності у патогенезі запалення дозволило розглядати його як **загальну реакцію** організму на місцеве пошкодження.

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАПАЛЕННЯ

Результат запалення залежить від його виду і перебігу, локалізації та поширеності.

Можливі такі результати запалення:

- ✓ Практично повне відновлення структури і функції (повернення до нормального стану - *restitutio ad integrum*). Спостерігається при незначному пошкодженні, коли відбувається відновлення специфічних елементів тканини.
- ✓ Утворення рубця (повернення до нормального стану з неповним відновленням). Спостерігається при значному дефекті на місці запалення та заміщення його СТ. Рубець *може не відбитися* на функціях або ж привести до *порушень функцій* в результаті: деформації органу або тканини (рубцеві зміни клапанів серця) або зміщення органів (легенів в результаті утворення спайок в грудній порожнині в результаті плевриту).
- ✓ Загибель органу і всього організму – при некротичному запаленні.
- ✓ Загибель організму при певній локалізації запалення – наприклад, від задухи внаслідок утворення дифтеритичних плівок на СО гортані. Загрозливою є локалізація запалення у життєво важливих органах.
- ✓ Розвиток ускладнень запального процесу.
- ✓ Перехід гострого запалення у хронічне.

У клінічному результаті запалення велике значення має основне захворювання, якщо виникнення вогнища (або вогнищ) запалення пов'язане з ним.

ЗНАЧЕННЯ ЗАПАЛЕННЯ

Запалення є важливою **захисно-приспосувальною реакцією**, яка склалася в процесі еволюції як спосіб збереження цілого організму ціною пошкодження його частини. Запалення є **біологічним і механічним бар'єром**, за допомогою якого забезпечуються локалізація та елімінація флогогену і (або) пошкодженій ім тканини та її відновлення або ж відшкодування тканинного дефекту. Запальний осередок виконує не тільки бар'єрну, але і **дренажну функцію**: з ексудатом з крові у вогнище виходять продукти порушеного обміну, токсини. Запалення є одним із способів формування **імунітету**. Разом з тим доцільність запалення як захисно-приспосувальної реакції не завжди реалізується і може набувати патологічне значення.

ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ ЗАПАЛЕННЯ

При розробці **схеми лікування запалення** базуються на етіотропному, патогенетичному, саногенетичному і симптоматичному принципах.

Етіотропний принцип лікування передбачає усунення, припинення, зменшення сили і/або тривалості дії на тканини і органи **флогогенних факторів**.

Патогенетичний принцип лікування має на меті блокування механізму розвитку запалення.

При цьому впливи спрямовані на *розрив ланок патогенезу запалення*, що лежать в основі головним чином процесів альтерації та ексудації.

Саногенетичний принцип терапії спрямований на активацію загальних і місцевих механізмів компенсації, регенерації, захисту, відновлення і усунення пошкоджень і змін у тканинах і клітинах, викликаних флогогенним агентом, а також наслідків його впливу.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ САМОПІДГОТОВКИ

Тестові завдання

1. Які фізико-хімічні зміни спостерігаються в осередку гострого асептичного запалення?

1. Ацидоз
2. Алкалоз
3. Гіперосмія
4. Гіперонкія
5. Гіпоонкія
6. Гіпоосмія
7. Дизіонія

Відповідь _____

2. Факторами, які сприяють розвитку артеріальної гіперемії в осередку запалення є:

1. колагеназа
2. гістамін
3. норадреналін
4. брадикінін
5. зниження активності вазорецепторів
6. підвищення активності гіалуронідази

Відповідь _____

3. Вкажіть чинники, які обумовлюють біль при запаленні:

1. простагландини групи E
2. гістамін
3. H^+ -гіперіонія
4. K^+ -гіперіонія
5. кініни
6. підвищення температури тканини
7. механічне подразнення нервових закінчень

Відповідь _____

4. До чинників, які сприяють адгезії (прилипанню) нейтрофілів до ендотелію мікроциркуляторних судин при запаленні відносяться:

1. фактор некрозу пухлин (ФНП)
2. IL-1
3. C5a-фрагмент системи комплементу
4. ліпополісахариди бактерій
5. фактор активації тромбоцитів
6. лейкотрієни

Відповідь _____

5. Основними відмінностями транссудату та гнійного ексудату при запаленні є те, що останній містить:

1. велику кількість клітин крові (лейкоцитів та ін.)
2. велику кількість зруйнованих та пошкоджених тканинних елементів
3. невелику кількість білка (<3-5%)
4. велику кількість білка (>3-5%)

Відповідь _____

6. Які чинники сприяють розвитку набряку в осередку запалення?

1. Підвищення онкотичного тиску крові
2. Підвищення онкотичного тиску тканинної рідини
3. Зниження онкотичного тиску тканинної рідини
4. Підвищення проникності стінки судин
5. Зниження осмотичного тиску тканинної рідини
6. Підвищення тиску у венозному відділі капілярів
7. Підвищення осмотичного тиску тканинної рідини

Відповідь _____

7. Назвіть причини виходу рідини з кровоносних судин у запалену тканину (ексудації):

1. зниження гідростатичного тиску крові у капілярах
2. підвищення онкотичного тиску в тканинах
3. зниження осмотичного тиску в тканинах
4. підвищення проникності стінки судин
5. підвищення гідростатичного тиску крові

Відповідь _____

8. Вкажіть які клітини забезпечують усунення дефекту тканини в осередку запалення:

1. Т-лімфоцити
2. В-лімфоцити
3. фібробласти
4. моноцити

5. гістіоцити
6. паренхіматозні клітини

Відповідь _____

9. Які ознаки можуть свідчити про наявність гострого запального процесу в організмі?

1. Лейкоцитоз
2. Тромбоз
3. Еритроцитоз
4. Гарячка
5. Збільшення ШОЕ
6. Гіпопротеїнемія

7. Збільшення вмісту γ -глобулінів у сироватці крові
8. Накопичення у крові СРБ

Відповідь _____

10. Які з вказаних клітин відносяться до «клітин хронічного запалення»?

1. Макрофаги
2. Лімфоцити
3. Епітеліоїдні клітини
4. Тканинні базофіли (тучні клітини)
5. Нейтрофіли
6. Еозинофіли

Відповідь _____

Тестові завдання Крок-1

1. Після відриву меніска у спортсмена розвинулося запалення колінного суглоба. Який з патогенетичних факторів є головною ланкою патогенезу запалення?

- A. Біль
- B. Артеріальна гіперемія
- C. Пошкодження
- D. набряк
- E. Венозна гіперемія

2. При мікроскопії препарату брижі жаби виявлено, що в деяких капілярах відзначається маятникоподібний рух крові, формені елементи при цьому (зокрема, лейкоцити) з осового шару виходять в пристінковий, а деякі навіть випускають псевдоподії у стінку капіляра. Якій стадії судинної реакції при запаленні відповідає описане явище?

- A. Короткочасного спазму судин
- B. Стазу
- C. Престазу
- D. Артеріальній гіперемії
- E. Венозній гіперемії

3. При моделюванні запалення нижньої кінцівки у тварин підвищилася температура тіла, збільшився вміст антитіл і лейкоцитів у крові. Які речовини зумовили розвиток цих загальних реакцій організму при запаленні?

- A. Інтерлейкіни
- B. Глюкокортикоїди
- C. Мінералокортикоїди
- D. Лейкотрієни
- E. Соматомедіни

4. Хворий з гострим запальним процесом скаржиться на головний біль, біль в м'язах і суглобах, сонливість, гарячку. У крові встановлено лейкоцитоз, збільшення вмісту білків, у

тому числі імуноглобулінів. Який з медіаторів запалення найбільшою мірою викликає ці зміни?

- A. Інтерлейкін-1
- B. Гістамін
- C. Брадікінін
- D. Комплемент
- E. Тромбоксан A_2

5. Під час огляду шкіри лікар виявив у хворого гнійний процес у вигляді округлих піднесень червонуватого кольору, оточені зоною гіперемії. Які медіатори запалення зумовили явища судинної гіперемії?

- A. Інтерлейкін-1
- B. Гістамін
- C. Фактор активації тромбоцитів
- D. Тромбоксан
- E. Лізосомальні ферменти

6. Жінку вкусив собака в ділянку правого литкового м'яза. При огляді: у зоні укусу спостерігається набряк, припухлість тканин, гіперемія шкіри. Який з перерахованих механізмів бере участь у розвитку артеріальної гіперемії при запаленні?

- A. Здавлення венул набряклою тканиною
- B. Викид гістаміну
- C. Зниження еластичності судинної стінки
- D. Набухання ендотелію
- E. Підвищення в'язкості крові

7. Згідно до фізико-хімічної теорії Шаде у зоні запалення має місце: гіперосмія, гіперонкія, ацидоз. Розвиток гіперосмії, певною мірою, пов'язане із збільшенням концентрації K^+ у зоні запалення. Вкажіть причини гіперкалійонії у запальному екссудаті.

- А. Інтенсивна деструкція пошкоджених клітин
- В. Збільшення проникності судинної стінки
- С. Активація проліферативних процесів
- Д. Пригнічення глікогенолізу в зоні запалення
- Е. Надлишок іонів Ca^{2+}

8. Чоловік 60 років внаслідок тривалого перебування у мокрій одежі при низькій температурі зовнішнього середовища захворів на крупозну пневмонію. Яка причина виникнення такої форми запалення легень?

- А. Вік
- В. Зниження реактивності організму
- С. Вплив на організм низької температури
- Д. Пневмокок
- Е. Вплив на організм високої вологості

9. У хворого карієс ускладнився пульпітом, що супроводжувався нестерпним болем. Яке явище при запаленні пульпи є основною причиною виникнення болю?

- А. Ішемія
- В. Первинна альтерація
- С. Ексудація
- Д. Еміграція лейкоцитів
- Е. Проліферація

10. Чоловік 30 років скаржиться на задуху, важкість в правій половині грудної клітки, загальну слабкість. Температура тіла $38,9^{\circ}\text{C}$. Об'єктивно: права половина грудної клітини відстає від лівої. При плевральній пункції отримано ексудат. Що є провідним фактором ексудації у хворого?

- А. Підвищення проникності стінки судин
- В. Підвищення кров'яного тиску
- С. Гіпопротеїнемія
- Д. Агрегація еритроцитів
- Е. Зменшення резорбції плевральної рідини

11. При моделюванні запалення на брижі жаби спостерігається крайове стояння лейкоцитів та їх еміграція через судинну стінку. Який з перерахованих факторів зумовлює цей процес?

- А. Вплив хемотаксичних речовин
- В. Збільшення онкотичного тиску у вогнищі запалення
- С. Зниження онкотичного тиску в судинах
- Д. Збільшення гідростатичного тиску в судинах
- Е. Зниження гідростатичного тиску в судинах

12. При мікроскопічному дослідженні пунктату з вогнища запалення у хворого з абсцесом шкіри виявлено велику кількість різ-

них клітин крові. Які з нижчеперерахованих клітин першими надходять із судин у тканини при запаленні?

- А. Базофіли
- В. Моноцити
- С. Нейтрофіли
- Д. Еозинофіли
- Е. Лімфоцити

13. У жінки віком 34 роки після необережного поводження з праскою на правому вказівному пальці з'явився різкий біль, почервоніння, припухлість. Через кілька хвилин з'явився міхур, заповнений прозорою рідиною солом'яно-жовтого кольору. Проявом якого патологічного процесу будуть описані зміни?

- А. Травматичного набряку
- В. Ексудативного запалення
- С. Альтеративного запалення
- Д. Проліферативного запалення
- Е. Вакуольної дистрофії

14. Чоловік 38 років, поступив у терапевтичне відділення з діагнозом «правобічний ексудативний плеврит». Отримана з плевральної порожнини грудної клітки рідина прозора, має відносну щільність 1,020, містить 55 г/л білка, альбуміново-глобуліновий коефіцієнт 1,6, загальна кількість клітин 2,8 в 1 мкл, рН – 6,5. Який тип ексудату у хворого?

- А. Фібринозний
- В. Серозний
- С. Гнійний
- Д. Гнильний
- Е. Геморагічний

15. Юнак 17 років захворів гостро, температура тіла підвищилася до $38,5^{\circ}\text{C}$, з'явився кашель, нежить, сльозотеча, виділення з носа. Яке запалення розвинулося в юнака?

- А. Катаральне
- В. Серозне
- С. Фібринозне
- Д. Гнійне
- Е. Геморагічне

16. У дитини 5-ти років розвинулося гостре респіраторне захворювання, яке супроводжувалося кашлем, виділенням значної кількості слизу з носа. Який тип запалення у хворої дитини?

- А. Катаральне
- В. Фібринозне
- С. Геморагічне
- Д. Гнійне
- Е. Гнильне

17. У хворого через добу після травми розпух колінний суглоб. При його пункції отримали 30 мл рідини рожевого кольору з питомою щільністю 1,020. Загальний вміст білка в ній – 3%, альбумінів – 0,3%, глобулінів – 2%, фібриногену – 0,7%. Лейкоцитів – 1-3, еритроцитів – 15-20, місцями до 50 у полі зору. Якого характеру ексудат отриманий при пункції колінного суглоба хворого?

- А. Гнильний
- В. Серозний
- С. Гнійний
- Д. Геморагічний
- Е. Фібринозний

18. У хворого плевритом у плевральній порожнині виявлена смердюча рідина, що містить біогенні аміни, газу. Який вид запалення в даному випадку?

- А. Фібринозне
- В. Альтеративне
- С. Катаральне
- Д. Гнійне
- Е. Гнильне

19. При подагрі у хворого часто спостерігається збільшення та деформація суглобів внаслідок розвитку запального процесу. Який вид запалення лежить в основі цих змін?

- А. Змішане
- В. Альтеративне
- С. Ексудативне

Д. Фібринозне

Е. Проліферативне

20. У хворого гнійна рана щелепно-лицьової області. Які з перелічених клітин відіграють головну роль у фазі регенерації ранового процесу?

- А. Еозинофіли
- В. Нейтрофіли
- С. Моноцити
- Д. Фібробласти
- Е. Лімфоцити

21. При дослідженні запалення тварині ввели смертельну дозу правцевого токсину в порожнину абсцесу, індукованого скипідаром. Але тварина не загинула. Вкажіть найбільш вірогідну причину такого результату дослідження.

- А. Формування бар'єру навколо запалення
- В. Активація синтезу антитіл при запаленні
- С. Стимуляція лейкопоезу при запаленні
- Д. Посилення васкуляризації місця запалення
- Е. Активація дезінтоксикаційної функції фагоцитів

22. При різних запальних процесах у людини в крові збільшується кількість лейкоцитів. Ця закономірність є проявом:

- А. Адаптації
- В. Регенерації
- С. Репарації
- Д. Трансплантації
- Е. Дегенерації

Ф.І.П. студента	Дата	Оцінка	Підпис викладача

ПРАКТИЧНЕ ЗАНЯТТЯ № 3

Тема: **ГАРЯЧКА**

Актуальність теми. Як типовий патологічний процес, гарячка супроводжує багато захворювань. Вона має схожі риси і єдиний механізм розвитку при різних інфекційних і неінфекційних захворюваннях. Знання причин, механізмів розвитку, клінічних проявів і біологічної значущості гарячки необхідне лікарю для правильного проведення симптоматичного і патогенетичного лікування захворювань, які супроводжуються лихоманкою. Поряд з розвитком власне патологічних явищ, в організмі при гарячці відбувається активація ряду захисно-приспосувальних реакцій, що дозволяє використовувати її в практичній медицині в комплексі лікувальних заходів. Вивчення гарячки в експерименті дозволяє наочно простежити прояви, закономірності її розвитку і перебігу.

Загальна мета – вміти охарактеризувати гарячку як типовий патологічний процес, вивчити функціональні зміни в організмі, основні механізми їх розвитку та принципи терапії при гарячці.

Для цього необхідно уміти (конкретні цілі):

1. Інтерпретувати поняття «гарячка», «гіпертермія», «пірогенні речовини».
2. Класифікувати гарячку, пірогенні речовини.
3. Виявити основні прояви гарячки, пояснити механізм їх виникнення в динаміці розвитку.
4. Пояснити різницю в патогенезі гарячки і гіпертермії.
5. Визначати, які явища в організмі при гарячці носять власне патологічний, а які – захисно-приспосувальний характер, з метою обґрунтування симптоматичної і патогенетичної терапії.

Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навички.

Вміти:

1. Визначити відмінності пойкило- і гомойотермних тварин (каф. фізіології).
2. Пояснити, як відбувається продукція тепла (каф. фізіології).
3. Охарактеризувати шляхи тепловіддачі (каф. фізіології).
4. Охарактеризувати терморегуляцію, пояснити її види та механізми (каф. фізіології).
5. Інтерпретувати зміни температурного гомеостазу в нормі (каф. фізіології).

ЗАПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Визначення поняття «гарячка».
2. Етіологія гарячки. Екзогенні та ендогенні пірогени.
3. Механізми порушення терморегуляції і підвищення T° тіла при гарячці.
4. Стадії гарячки. Взаємини між тепловіддачею і теплопродукцією в різні стадії гарячки.
5. Типи температурних кривих.
6. Зміни обміну речовин і функцій організму при гарячці.
7. Пошкоджуюче і захисно-приспосувальне значення гарячки.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ЗАНЯТТЯ

Назва експерименту викликання гарячки у тварини введенням пірогенної речовини – пірогеналу. (Пірогенал – високомолекулярний ліпополісахарид, отриманий з культури грамнегативних мікроорганізмів)

Об'єкт експерименту: кролик.

Обладнання і реактиви: електротермометри або медичні термометри, шприци, розчин пірогеналу, що містить 2 од. в 1 мл (1 од. – мінімальна пірогенна доза), вазелін.

Постановка експерименту. Виміряти T° тіла, визначити ЧД і ЧСС у кролика. T° тіла вимірювати в прямій кишці (при наявності електротермометра – на шкірі). Кінчик термометра попередньо змастити вазеліном. Після вимірювання вихідних показників ввести кролику підшкірно в задню третину стегна 1 мл розчину пірогеналу. Вимірювати T° тіла, визначати ЧД і ЧСС через кожні 20 хв.

Результати занести в таблицю.

Побудувати графік зміни T° тіла тварини, частоти дихання і серцевих скорочень.

Час спостереження	Температура тіла	Частота дихання
	Тварині введено пірогенал	



ВИСНОВКИ:

ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

Гарячка (Febris) – типовий патологічний процес, який є загальною реакцією теплокровних тварин і людини на вплив шкідливого, частіше інфекційного, агента, реакцією, що розвинулася в процесі еволюції і представляє собою розлад теплової регуляції з підвищенням T° тіла незалежно від коливань T° зовнішнього середовища.

Відмінність перегрівання від гарячки дивись в таблиці.

Відмінність гарячки від перегрівання

Критерій	Гарячка	Гіпертермія
Етіологія	Пірогенні речовини	Висока T° навколишнього середовища; фактори, що перешкоджають ре-алізації механізмів тепловіддачі, роз'єднувачі окисного фосфорилювання в мітохондріях.
Основна ланка патогенезу	Збереження механізмів терморегуляції організму.	Зрив механізмів терморегуляції організму.
Зміна терморегуляції	Регульований перехід системи терморегуляції на новий більш високий функціональний рівень.	Нерегульований підйом T° тіла.
Біохімічні процеси	Активуються процеси окисного фосфорилювання, зростає синтез АТФ, мобілізуються захисні реакції організму.	Блокада синтезу АТФ, розпад. Продукція надлишкової кількості тепла
Прояви на стадії підйому температури	Озноб і помірна стимуляція функцій (підвищення T° тіла на 1°C - збільшення пульсу на 8-10 уд/хв. і ЧД на 2-3 за хв.)	Різке потовиділення, відчуття жару, різке збільшення пульсу і дихання (на 10-15 дихальних рухів) при підвищенні T° тіла на 1°C .
Залежність від T° навколишнього середовища	Рівень T° тіла не залежить від T° навколишнього середовища	Є пряма залежність між T° тіла і T° навколишнього середовища.
Вплив зігрівання	T° тіла не змінюється	T° тіла зростає
Вплив охолодження	T° тіла не змінюється	T° тіла знижується
Застосування антипіретиків	Знижують T° тіла	Не впливають на T° тіла

ЕТОЛОГІЯ ГАРЯЧКИ

Розрізняють гарячки *інфекційні та неінфекційні*.

1) **Інфекційні гарячки** зустрічаються найбільш часто. Вони виникають в результаті дії бактерій, вірусів, найпростіших, їх токсинів та продуктів життєдіяльності, а також особливих пірогенних речовин, отриманих з мікробних тіл або містяться в продуктах бактеріального походження і тканинного розпаду, наприклад в гною, екстрактах з вогнища запалення, гниючих тканинах (ліпополісахариди, нуклеопротейни).

2) **Неінфекційні гарячки:** білкова, сольова, від дії фармакологічних речовин і нейрогенна.

а) **білкова гарячка** викликається парентеральним введенням чужорідного білка або різних високомолекулярних ендогенних продуктів білкового розпаду, що утворюються при крововиливах, некрозі тканин, кісткових переломах, гемолізі еритроцитів, злоякісних пухлинах, опіках).

б) *сольова гарячка* викликається введенням гіпертонічних розчинів хлориду натрію. Мабуть, вона виникає в результаті вироблених солями осмотичних порушень, деструктивних змін і подальшого подразнення ЦНС, внаслідок надходження в кров пірогенних речовин.

в) *гарячка від дії фармакологічних речовин* виникає після ін'єкцій адреналіну, тироксину, кокаїну, кофеїну, нікотину та ін. Механізм дії цих речовин різний. Одні з них є симпаткотропними і збуджують центр терморегуляції, інші діють безпосередньо на тканинний обмін, викликаючи підвищення окислювальних процесів і надмірне утворення тепла.

г) *нейрогенні гарячки* виникають від пошкоджень і забоїв ГМ, при тепловому уколї, пухлинах проміжного мозку, епілепсії, психічних травмах, крововиливах у III шлуночок і рефлекторних подразненнях центру терморегуляції (печінкова або ниркова колька).

Пірогени

Безпосередньою причиною розвитку гарячки є пірогенні речовини (грец. *pyros* - вогонь, *pyretos* - жар), які поділяються на екзогенні та ендогенні.

Екзогенні (первинні) пірогени – виділені з мікроорганізмів, вони є складовою частиною ендотоксинів. За хімічним складом є ліпополісахаридами, що містять ліпоїд А, або вільні від білка полісахариди. Пірогенні властивості мають і деякі мікробні екзотоксини (дифтерійний токсин, токсин гемолітичного стрептококу). Білкові речовини ряду збудників інфекцій (дизентерія, паратиф, туберкульоз) також мають пірогенну дію. У вірусів, рикетсій, спірохет пірогенів не встановлено, хоча вони і здатні викликати гарячку. Екзогенні пірогени викликають лихоманку опосередковано через утворення ендогенних пірогенів.

Ендогенні (вторинні, лейкоцитарні) пірогени являють собою термолабільні, що не мають видової специфічності, поліпептиди або білки з м.м. від 1,5 до 40 кД. Властивостями ендогенного пірогену наділений інтерлейкін-1 (ІЛ-1). Місцем утворення ендогенних пірогенів є всі фагоцитуючі клітини, але головні їх продуценти – нейтрофіли, моноцити, рухливі і фіксовані макрофаги. Пусковою ланкою для синтезу і виділення цих пірогенів є фагоцитоз мікроорганізмів, загинувших або пошкоджених клітин, клітинних фрагментів, імунних комплексів, сторонніх часток. У лімфоцитах пірогенні речовини не утворюються.

Таким чином, утворення ендогенних пірогенів є основним патогенетичним фактором у розвитку гарячки, незалежно від причини, що її викликає.

ПАТОГЕНЕЗ ГАРЯЧКИ

Механізм зміни терморегуляції при гарячці

Зміна теплообміну при гарячці полягає в тому, що терморегуляція «перемикається» на новий, більш високий температурний рівень, вище 37°C, тобто вище нормального.

Сутність нейрогенного механізму розвитку гарячки полягає в тому, що під дією ендогенного пірогену «установча точка» в преоптичній ділянці гіпоталамуса налаштовується на більш високий температурний рівень, ніж в нормі, і сприймає нормальну T° тіла як дуже низьку. В результаті такої зміни в сприйнятті «установча точка» спрямовує імпульси до центрів ВНС, що регулюють процеси теплоутворення і тепловіддачі. Під дією цих імпульсів теплоутворення посилюється, а тепловіддача знижується. Надалі досягається нова рівновага між теплопродукцією і тепловіддачею на більш високому рівні.

Підвищення T° тіла тісно пов'язане з порушенням центрів симпатичної НС, розташованих в задньому відділі гіпоталамуса, за участю яких відбуваються збільшення теплопродукції, спазм судин шкіри і слизових, сприяє зниженню тепловіддачі. На тлі блокади центральних α -адренорецепторів ендогенний піроген гарячку не викликає. Разом з тим при розвитку гарячки відбувається гальмування центрів парасимпатичної НС, що стимулюють процеси тепловіддачі.

Дія ендогенних пірогенів в нейронах «установчої точки» здійснюється через простагландини E_1 і E_2 . Так, при ін'єкції простагландинів в дуже малій дозі в бічні шлуночки мозку у тварин швидко розвивається гарячка. Пригнічення активності ферменту простагландинсинтетази аспірином або парацетамолом знижує T° тіла при гарячці, але не змінює нормальну T° тіла. Перехід терморегуляції на новий режим при розвитку гарячки супроводжується порушенням функції кальціє-

вого насоса. Дослідженнями на експериментальних тваринах встановлено, що при охолодженні преоптичної ділянки гіпоталамуса збільшується вихід Ca^{2+} з нейронів цієї зони, а при нагріванні затримується вихід його з нервових клітин. Всі агенти, що викликають гарячку при введенні їх в преоптичну зону гіпоталамуса, обумовлюють вихід Ca^{2+} з розташованих тут нейронів. Подібні зміни в нейронах «установчої точки» можуть викликати опромінення ЦНС, отрута скорпіона і ДДТ, які збільшують T° «установчої точки» прямим шляхом.

Від власне гарячки, що розвивається у людей і тварин у зв'язку з утворенням ендogenous пірогену під дією інфекційних агентів, комплексів Аг-Ат, ряду інших етіологічних факторів, слід відрізняти підвищення T° тіла при емоційних переживаннях, при дії деяких гормонів, різних лікарських препаратів, роз'єдуючих факторів, введенні в кров гіпертонічних розчинів NaCl, механічної травми мозку («тепловий удар»). У більшості випадків перелічені чинники викликають лише короточасне підвищення T° тіла. У механізмі його розвитку можуть грати роль безпосередня стимуляція симпатичної НС або прямий вплив на клітини периферичних тканин, що супроводжуються роз'єднанням тканинного дихання і окисного фосфорилування.

Механізм підвищення T° тіла при гарячці (рис. 1) абсолютно не ідентичний такому при перегріванні. При гарячці перебудова функції теплорегуляторного центру спрямована на активну затримку тепла в організмі незалежно від T° навколишнього середовища. При перегріванні організм прагне звільнитися від зайвого тепла шляхом максимального напруження процесів тепловіддачі, чому перешкоджає підвищена T° навколишнього середовища.



Рис. 1. Схема патогенезу гарячки

Стадії гарячки

Стадія підйому T° (*stadium incrementi*)

Зазвичай короточасна. Підвищення T° відбувається тому, що теплопродукція починає підвищуватися, а тепловіддача знижена внаслідок спазму шкірних судин, особливо шкіри кінцівок, і зменшення потовиділення. Коефіцієнт відношення теплопродукції до тепловіддачі підвищений. Цей розрив між утворенням і віддачею тепла у випадках швидкого підйому T° супроводжується ознобом – відчуттям холоду і тремтінням, зблідненням шкіри, появою «гусячої шкіри». При цьому внаслідок підвищення м'язового тону і скорочень окремих м'язових груп теплопродукція ще більш посилюється, T° тіла підвищується. Озноб пояснюється подразненням нервових закінчень шкіри внаслідок зниження її T° , викликаного спазмом поверхневих судин. Створюється розрив між T° внутрішнього середовища і T° шкіри, що рефлекторно викликає тремтіння.

Чим швидше розвивається гарячка, то все більше розрив між фізичною та хімічною регуляцією тепла, тим сильніше виражений озноб. Теплопродукція при цьому завжди переважає над тепловіддачею.

П.Н. Веселкіним встановлені різні варіанти підйому температури тіла в І-шу стадію гарячки:

- ✓ швидке підвищення T° за рахунок різкого зниження тепловіддачі і невеликого збільшення теплопродукції (грип, крупозна пневмонія), що супроводжується ознобом, зблідненням шкіри, підвищенням АТ, тахікардією;
- ✓ повільне наростання T° при більш значному збільшенні теплопродукції і скорочення тепловіддачі (пневмонія, черевний тиф).

Стадія стояння T° на більш високому рівні (*stadium fastigii*)

Характеризується сталим на певному рівні співвідношенням теплопродукції і тепловіддачі. Ці процеси врівноважують один одного і підвищення T° тіла припиняється. Збільшення тепловіддачі пов'язане з розширенням периферичних (шкірних) судин за рахунок збудження центрів парасимпатичної НС і почастішанням дихання. Теплопродукція в порівнянні з першою стадією може залишатися на колишньому рівні, проте баланс між продукцією і віддачею тепла встановлюється на рівні більш високому, ніж у здорової людини. Організм зберігає здатність терморегуляції, тобто здатність регулювати знов встановлену T° . З розширенням судин блідість шкіри змінюється її гіперемією, T° шкіри наростає, озноб припиняється і змінюється почуттям спеки.

Стадія зниження T° (*stadium decrementi*) (рис. 2)

Характеризується посиленням тепловіддачі, переважанням її над теплопродукцією, яка залишається декілька підвищеною. Посилення віддачі тепла відбувається внаслідок посиленого потовиділення і значного розширення периферичних судин. Відношення теплопродукції до тепловіддачі протилежне тому, що спостерігається в першій стадії гарячки.

Зниження T° може відбуватися поступово протягом декількох діб («літично») або дуже швидко протягом декількох годин («критично»). Критичне падіння T° , особливо при недостатності ССС, є небезпечним через падіння АТ і розвитку колапсу внаслідок розширення судин шкіри.



Рис. 2 Клінічні варіанти зниження T° : літичне (А) і критичне (Б) зниження T°

Класифікація гарячки за ступенем підйому температури

За ступенем підйому T° розрізняють гарячки:

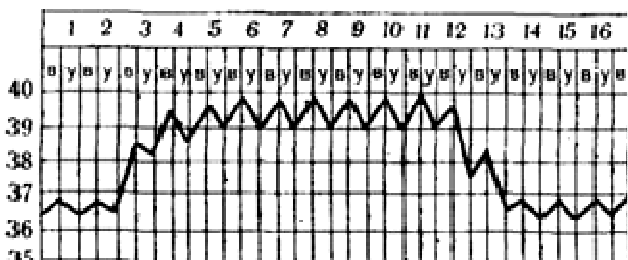
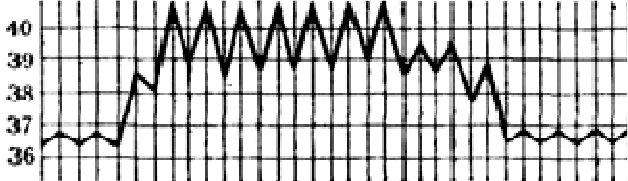
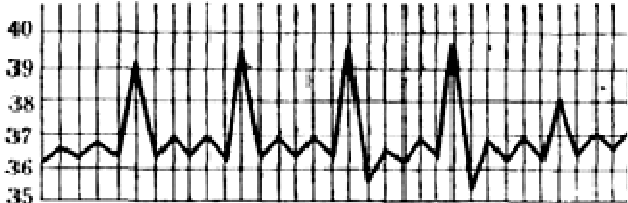
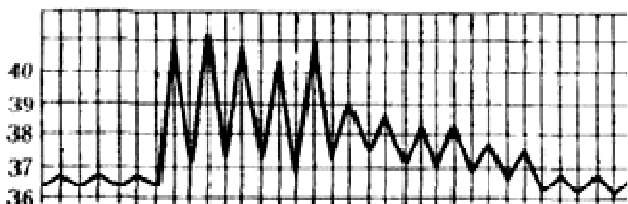
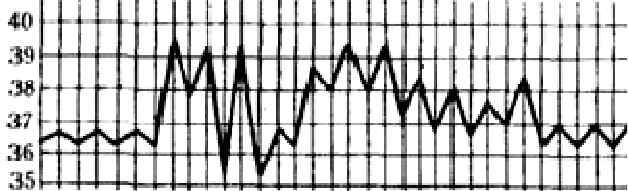
1. Субфебрильна ($t = 37,0 - 38,0^{\circ}\text{C}$) – підвищення температури до $38,0^{\circ}\text{C}$.
2. Помірна (фебрильна) – підвищення температури до $39,0^{\circ}\text{C}$.
3. Висока (піретична) – підвищення температури до $41,0^{\circ}\text{C}$.
4. Надмірно висока (гіперпіретична) – підвищення температури вище за $41,0^{\circ}\text{C}$.

Класифікація гарячки за типом температурних кривих

За характером температурних кривих розрізняють наступні основні гарячки:

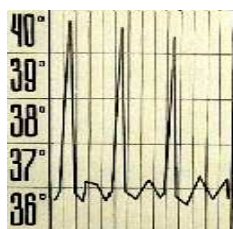
1. Гарячка постійного типу (*febris continua*) характеризується тим, що T° , піднявшись, деякий час тримається на високому рівні, причому різниця між ранковою і вечірньою T° не перевищує 1°C . Закінчення гарячки може бути раптовим (криза) або поступовим (лізис). До цього типу належить брюшнотифозна лихоманка, яка встановлюється в першій половині перебігу захворю-

вання, гарячка при крупозній пневмонії, висипному тифі і деяких інших інфекційних захворюваннях.

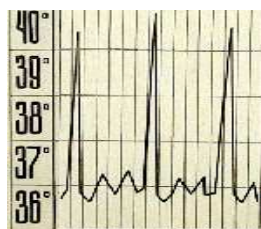
Температурні криві	Назва гарячки	Добові коливання T°	Захворювання
	Постійна (<i>Febris continua</i>)	Не більше 1°C	Висипний тиф, пневмонія
	Послаблююча (<i>Febris remittens</i>)	$1,5-2^{\circ}\text{C}$	Бактеріальні та вірусні інфекції, туберкульоз
	Переміжна (<i>Febris intermittens</i>)	Великі розмахи, зі зниженням ранкової T° до норми і нижче	Малярія
	Виснажлива (<i>Febris hectica</i>)	$3-5^{\circ}\text{C}$	Сепсис
	Атипова (<i>Febris atypica</i>)	Незакономірні коливання	Сепсис

2. Гарячка ремітуючого (послаблюючого) типу (*febris remittens*) – різниця між ранковою і вечірньою T° більш 1°C ($1-2^{\circ}\text{C}$), але зниження її до норми не відбувається. Спостерігається при більшості вірусних і багатьох бактеріальних інфекціях, у другій половині перебігу черевного тифу, катаральній пневмонії, туберкульозі, ексудативному плевриті, сепсисі.

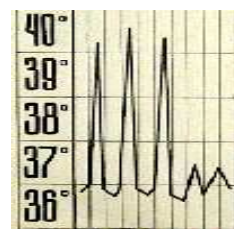
3. Гарячка інтермітуючого типу (*febris intermittens*) – правильне чергування короткочасних нападів гарячки (пароксизмів) з періодами апірексії. Висока T° тримається кілька годин, потім падає до норми і нижче, потім знову підвищується. Тривалість безгарячкових періодів може бути різною. Такий тип температурної кривої характерний для малярії. Окремі напади гарячки можуть спостерігатися кожен 3-й (*febris quartana*) або 2-й день (*febris tertiana*) або ж повторюватися щодня (*febris quotidiana*). Крім того, цей тип характерний для гнійної інфекції, туберкульозу, ювенільного ревматоїдного артрити, лімфом та ін.



febris quartana



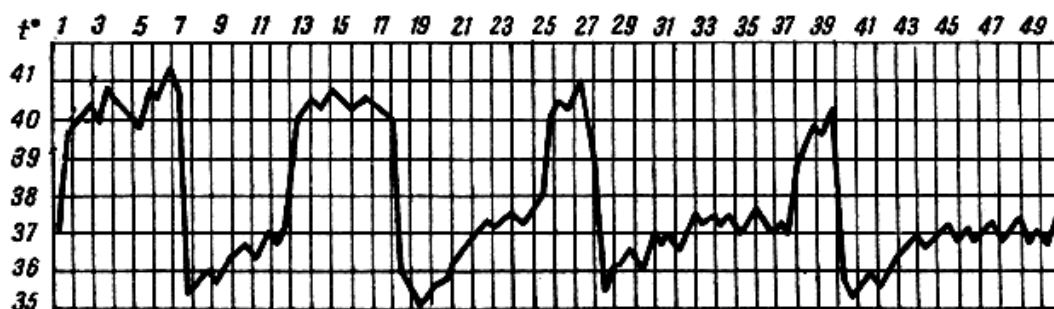
febris tertiana



febris quotidiana

4. **Гарячка зворотного типу (febris recurrens)** характеризується в порівнянні з інтермітуючою більш тривалими періодами підвищення T° (5-8 днів) між періодами нормальної T° . Тривалість таких апірексій відповідає тривалості гарячкових нападів. Така крива характерна для зворотного тифу.

День захворювання



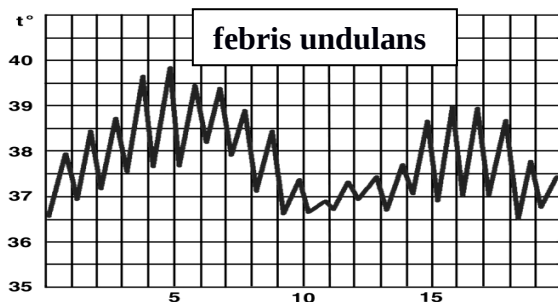
**febris
recurrens**

5. **Виснажлива гарячка (виснажуюча, гектична) (febris hectica)** триває тривалий час зі значними добовими коливаннями ($3-5^{\circ}\text{C}$). Характерна для сепсису і важкого туберкульозу.

6. **Збочена гарячка (febris inversus)** характеризується підйомом T° вранці і падінням увечорі. Зустрічається при деяких формах сепсису і туберкульозу.

7. **Атипова гарячка (febris atypica)** характеризується кількома размахами T° протягом доби з повним порушенням циркадного ритму. Зустрічається при сепсисі.

8. **Хвилеподібна (ундулююча) гарячка (febris undulans)**. Їй властиві періодичні наростання T° , а потім зниження рівня до нормальних цифр. Такі «хвилі» слідує одна за одною протягом тривалого часу; характерна для деяких форм лімфогранулематозу і злоякісних пухлин, бруцельозу.



Дні хвороби

9. Крім того, може зустрічатися легке короткочасне підвищення T° тіла не більше $37,5-38^{\circ}\text{C}$ з незакономірними коливаннями – так звана **короткочасна (ефемерна) неправильна, з невизначеним плином гарячка (febris ephmera)**, яка спостерігається при різних нервово-ендокринних розладах, хронічних інфекціях.

Обмін речовин при гарячці

Порушення обміну речовин при гарячці обумовлені:

- особливостями етіологічного чинника, найчастіше інфекційного;
- підвищенням T° тіла;
- голодуванням, яке, як правило, супроводжує гарячку, тому що організм внаслідок втрати апетиту і порушення травлення менше споживає і засвоює їжі, ніж зазвичай.

У більшості випадків спостерігається підвищення обміну, що лежить в основі збільшеного теплоутворення. При гарячці середньої тяжкості основний обмін може підвищуватися на 5-10%.

Окислювальні процеси дещо підвищені головним чином з огляду на посилення дихання та серцевої діяльності.

Білковий обмін. При гарячці з високою T° витрачання білка непропорційне витрачання жирів і вуглеводів. Посилений розпад білка призводить до збільшення виділення азоту з сечею (негативний баланс азоту). У людей з помірною гарячкою участь білка у загальному енергетичному балансі нерідко залишається в межах норми (15-20%). При гарячці з високою T° участь білка може становити 30% і вище. При цьому в сечі збільшується вміст сечовини. Особливо підвищується розпад білка при інфекційних гарячках (токсигенний розпад), наприклад при пневмонії. У сечі збільшується вміст аміаку і сечовини. У посиленому розпаді білка мають значення ступінь інтоксикації, дегенеративні та запальні зміни у тканинах, голодування через зниженого апетиту і погіршення засвоєння їжі.

Вуглеводний обмін підвищений і змінений. Спостерігається збіднення печінки глікогеном і гіперглікемія, обумовлені активацією симпатичної НС і збільшеним виділенням адреналіну, а також більш часте, ніж в нормі, виникнення аліментарної глюкозурії. Дихальний коефіцієнт в I-й стадії гарячки дорівнює 1.

Жировий обмін помітно підвищений, особливо при тривалих гарячках інфекційного походження. При виснаженні вуглеводів посилюється окислення жирів, яке часто не доходить до кінцевих продуктів і в крові накопичуються кетонів тіла (кетонемія), а з сечею виділяється ацетон (ацетонурія).

Водно-електролітний обмін також змінений. В результаті підвищення обміну речовин і накопичення недоокислених продуктів обміну у тканинах відбувається затримка води. Велике значення має і порушення функції ниркового фільтра внаслідок інтоксикації і самого підвищення T° . У II-й стадії гарячки відбувається затримка у тканинах води і хлоридів, що обумовлене підвищенням секреції альдостерону, діурез знижується. У III-й стадії, поряд з різким підвищенням тепловіддачі і посиленням потовиділення, відбувається наростання виділення води нирками, підвищується діурез, що супроводжується втратою NaCl. У більшості випадків при гарячці внаслідок тканинного розпаду збільшується виділення фосфатів і солей калію.

Зміни функцій внутрішніх органів при гарячці

Нервова система – порушення з подальшим гальмуванням ВНД: головний біль, розбитість, апатія, втома, сонливість, гальмування умовних рефлексів. Інфекційні гарячки нерідко супроводжуються затьмаренням свідомості, маренням, галюцинаціями. Діти реагують на підвищення T° більш сильним збудженням, ніж дорослі. У виснажених хворих гарячка зазвичай протікає при явищах пригнічення НС. З боку ВНС помітно переважає функція її симпатичного відділу.

Серцево-судинна система (ССС). Ритм серця частішає внаслідок порушення симпатичної НС і прямої дії нагрітої крові на синусовий вузол. Зазвичай підвищення T° тіла на 1°C супроводжується прискоренням ритму на 8-10 ударів. Однак, бувають і зворотні явища, пов'язані, вірогідно, з подразненням центру блукаючого нерва у довгастому мозку. Наприклад, запалення оболонок мозку, зокрема туберкульозний менінгіт, супроводжується відставанням частоти пульсу від високої T° . Крім частоти пульсу, велике значення для оцінки стану серцево-судинної діяльності має характер пульсової хвилі (пульс твердий, повний або ниткоподібний, дикротичний і т.і.). Зміна стану судин пов'язана з розладом фізичної регуляції тепла. Наприклад, озноб супроводжується спазмом периферичних судин і припливом крові до внутрішніх органів. У II-й і особливо в III-й стадії гарячки судини розширені. АТ в I-й стадії може бути дещо підвищеним за рахунок посилення діяльності серця і порушення вазомоторних центрів, у II-й – стає нормальним або дещо знижується, в III-й, особливо при критичному зниженні T° , - може різко знизитися за рахунок падіння судинного тону (може розвинутися колапс).

Дихання частішає. Почастішання дихання йде паралельно почастішанню пульсу і підвищенню T° тіла. Функція дихального центру посилена також у зв'язку з підвищенням T° крові і ацидозом, пов'язаних з накопиченням недоокислених продуктів обміну.

Функція **травного апарату** змінена: знижена секреція травних залоз і секреція жовчі, спостерігається сухість СО порожнини рота і язика, який, як правило, обкладений білим нальотом,

розвивається пілороспазм, пригнічується моторика шлунка і гальмується його випорожнення, що викликає блювоту. Знижується перистальтика кишечника, що призводить до закріпів з посиленням процесів гниття, скупчення газів і розвитку метеоризму. Утворені в кишечнику токсини, діючи на різні відділи ЦНС і пери-феричні тканини, сприяють зниженню АТ, ослабленню роботи серця, появі цефалгій та ін. Недостатність травлення і зниження всмоктування ведуть до відсутності апетиту, зменшення засвоєння їжі.

Видільна функція також змінена, особливо при інфекційних гарячках. Кількість сечі на висоті гарячки помітно знижена. Вода затримується тканинами. У сечі збільшується вміст азотистих речовин, іноді спостерігається поява білка (протеїнурія) і збільшення продуктів білкового обміну.

Ендокринна система. Відзначається активація системи гіпофіз-кора надниркових залоз, при інфекційній гарячці збільшується викид гормонів ЩЗ, що підвищує основний обмін. Збудження симпатичної НС в I-й і II-й стадіях гарячки приводить до підвищення утворення адреналіну.

У ЦНСі спостерігаються зміни збудливих і гальмівних процесів. При введенні пірогенів у людини можуть відзначатися безсоння, відчуття розбитості, втома, головний біль. При інфекційних захворюваннях всі ці явища протікають значно важче: з втратою свідомості, маренням, галюцинаціями. Так як ці явища спостерігаються і при помірному підвищенні T° , то вони, вочевидь, пов'язані не стільки з підвищенням T° , скільки з інтоксикацією.

Значення гарячки для організму

Позитивне значення гарячки:

Перешкоджає розмноженню мікроорганізмів. Це пов'язане з тим, що при гарячці знижується кількість сироваткового іонізованого заліза та цинку, а концентрація міді нарастає. Гарячка знижує стійкість збудників захворювань до антимікробних препаратів (при температурі 40°C практично не розмножуються мікобактерії туберкульозу, гонококи, трепонеми, деякі пневмококи).

Гарячка підсилює імунну відповідь. Відбувається активація як специфічного імунітету – збільшується вироблення Аг, так і неспецифічного механізму захисту – стимуляція фагоцитозу.

Гарячка сприяє виробленню ряду захисних факторів, таких як інтерферон, лізоцим. При більш високій, ніж в нормі, T° відбувається активація внутрішньоклітинних ферментів, що перешкоджають репродукції вірусів.

При гарячці розвивається загальний адаптаційний синдром, включаються механізми гіпоталамо-гіпофізарно-надниркового захисту. Гарячка *часто перша і єдина ознака захворювання*, тому спостереження за її характером – важливий елемент діагностичної тактики лікаря.

Негативне значення гарячки:

1. Збільшує навантаження на ССС.
2. При критичному падінні T° можливі небажані прояви.
3. Пригнічення НС.
4. Опосередковує розлад функцій органів і систем.

Лікування гарячки

Будується з урахуванням вимог етіотропного, патогенетичного та симптоматичного принципів. Однак необхідно пам'ятати, що підвищення T° тіла при гарячці має адаптивне значення, що полягає в активації комплексу захисних, пристосувальних і компенсаторних реакцій, спрямованих на знищення або ослаблення патогенних агентів.

Проведення жарознижувальної терапії гарячки необхідне лише тоді, коли спостерігається або можлива шкідлива дія гіпертермії на життєдіяльність організму:

- При надмірному (гіперпіретичному) підвищенні T° тіла.
- У пацієнтів з декомпенсованим ЦД або недостатністю кровообігу.
- У новонароджених, дітей грудного віку та літніх осіб з недосконалою системою терморегуляції організму.

Піротерапія

Піротерапія – лікування штучно викликаного гарячкою – зародилося в середині XIX ст. у зв'язку з лікарськими спостереженнями про більш сприятливий перебіг сифілісу у випадках одно-

часного захворювання гострогарячковими інфекціями – тифом, віспою та ін. До кінця XIX ст. накопичилося багато подібних спостережень.

В даний час один з доступних і широко застосовуваних способів підвищення T° тіла є індукція штучної гарячки пірогенним речовинами. З цією метою застосовують високоактивні малотоксичні препарати «очищених» бактеріальних пірогенних ліпополісахаридів, наприклад, пірогенал – препарат, який виготовлюється з мікробних тіл культур *Pseudomonas aeruginosa*. Активність пірогеналу висловлюють у мінімальних пірогенних дозах (МПД). 1 МПД – кількість речовини, що викликає при введенні кроликам підвищення T° тіла на $0,6^{\circ}\text{C}$ і більше.

Піротерапію застосовують з метою прискорення репаративних процесів для усунення наслідків травматичних і запальних процесів у ЦНС, травматичних ушкоджень спинного мозку і периферичних нервів, опіків очей, для розсмоктування рубців, спайок. Поряд з ефективністю піротерапії як засобу лікування деяких венеричних хвороб, наприклад, гонореї, пізніх стадій сифілісу, піротерапія застосовується для лікування багатьох неспецифічних і специфічних запальних захворювань внутрішніх органів, шкіри, кістково-суглобового апарату та ін.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ САМОПІДГОТОВКИ

Тестові завдання

1. Для гарячки характерні:

1. залежність T° тіла від T° навколишнього середовища
2. механізми терморегуляції збережені
3. в період підйому T° тіла тепловіддача зменшується
4. в період підйому T° тіла тепловіддача максимальна
5. відносна незалежність T° тіла від T° навколишнього середовища

Відповідь _____

2. При яких патологічних процесах часто розвивається неінфекційна гарячка?

1. Некроз тканин
2. Гіпопродукція тиреоїдних гормонів
3. Запалення, викликане фізичним або хімічним фактором
4. Злоякісна пухлина
5. Екзогенна гіпертермія
6. Обширний крововилив
7. Внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів

Відповідь _____

3. Вкажіть клітини, які є основними продуцентами вторинних пірогенів:

1. тромбоцити
2. моноцити
3. тканинні макрофаги
4. еритроцити
5. лімфоцити
6. гранулоцити

Відповідь _____

4. Пірогенну дію мають:

1. простагландин E_1
2. біогенні аміни
3. IL-1
4. ліпополісахариди
5. кініни
6. фактор некрозу пухлин
7. IL-6
8. IL-2

Відповідь _____

5. Яка із зазначених груп первинних пірогенів має найбільш виражену пірогенну активність?

1. Мукополісахариди
2. Чужорідний білок
3. Ліпополісахариди
4. Фосфоліпіди
5. Ліпопротеїни

Відповідь _____

6. Вкажіть механізми, які беруть участь в підвищенні T° тіла при гарячці:

1. збільшення пов'язаності окислення і фосфорилування
2. периферична вазоконстрикція
3. посилення скоротливого («м'язового») термогенезу
4. зменшення потовиділення
5. активація біологічного окислення
6. посилення потовиділення
7. посилення секреції альдостерону

Відповідь _____

7. Позитивне значення гарячки може бути обумовлено:

1. бактеріостатичною дією підвищеної T° тіла
2. гальмуванням розмноження вірусів
3. активацією клітинної ланки імунітету
4. активацією гуморального ланки імунітету

5. активацією функцій травної системи
6. підвищенням антитоксичної функції печінки
7. активацією фагоцитозу
8. активацією екскреторної функції нирок
9. гіпервентиляцією

Відповідь _____

Тестові завдання Крок-1

1. В експерименті на кролику введення пірогеналу призвело до підвищення у тварини T° тіла. Яка з перерахованих речовин грає роль вторинного пірогену, який бере участь в механізмі виникнення гарячкової реакції?

- A. Інтерлейкін-1
- B. Піромен
- C. Гістамін
- D. Брадикінін
- E. Імуноглобулін

2. У хворого на пневмонію спостерігається гарячка. Що безпосередньо викликає зміну установчої точки T° в нейронах гіпоталамуса цього хворого?

- A. Простагландини E_1 , E_2
- B. Ендотоксин
- C. Екзотоксин
- D. Інтерлейкін-2
- E. Тромбоцитарний фактор росту

3. Чоловік 25 років скаржиться на загальну слабкість, озноб, біль у горлі. Об'єктивно: почервоніння в області мигдаликів. Температура тіла $38,6^{\circ}\text{C}$. Які з перерахованих клітин є головним джерелом ендогенних пірогенів, що викликають гарячку у хворого?

- A. Нейтрофіли
- B. Еозинофіли
- C. В-лімфоцити
- D. Базофіли
- E. Тучні клітини (тканинні базофіли)

4. У хворого з гарячкою спостерігається збліднення шкірного покриву, «гусяча шкіра», озноб, тахікардія. Якій стадії гарячки відповідає даний стан?

- A. Стадії підйому температури
- B. Стадії стояння температури
- C. Стадії падіння температури
- D. -
- E. -

5. Після введення пірогеналу у людини

спостерігається блідість шкіри, озноб, «гусяча шкіра», при визначенні газообміну – збільшення споживання кисню. Для якої стадії гарячки найбільш характерні такі зміни.

- A. Стояння T° на підвищеному рівні
- B. Зниження T° шляхом кризи
- C. Зниження T° шляхом лізису
- D. -
- E. Підвищення T°

6. При обстеженні хворого, що температурить, виявлені наступні об'єктивні дані: шкіра гіперемійована, волога на дотик, спостерігається поліурія, полідипсія, T° тіла – $37,2^{\circ}\text{C}$. Якій стадії гарячки відповідає даний стан?

- A. Підйому температури
- B. Стояння температури
- C. -
- D. -
- E. Зниження температури

7. У хворого на гострий бронхіт, після збереження протягом тижня підвищення T° тіла до $38,5^{\circ}\text{C}$, відзначається її зниження до 37°C . Який з перерахованих механізмів є провідним в 3-ій стадії гарячки?

- A. Посилення теплопродукції
- B. Розвиток ознобу
- C. Збільшення діурезу
- D. Розширення периферичних судин
- E. Збільшення частоти дихання

8. У хворого з тривалою гарячкою T° вранці була в межах $36,4-36,9^{\circ}\text{C}$, до вечора вона піднімалася до $37,0-38,0^{\circ}\text{C}$. Який тип гарячки за ступенем підйому температури спостерігається у хворого?

- A. Помірний
- B. Гіперпіретичний
- C. Високий
- D. Субфебрильний
- E. -

9. Епідемія грипу характеризувалася тим, що у більшості хворих T° тіла коливалася в межах $36,9-37,9^{\circ}\text{C}$. Такий вид лихоманки називається:

- А. Висока
- В. Гіперпіретична
- С. Субфебрильна
- Д. Апіретична
- Е. Помірна

10. У довго хворого з тривалою гарячкою ранкова T° тіла була в межах $36,4-36,9^{\circ}\text{C}$. До вечора вона піднімалася до $37,0-38,0^{\circ}\text{C}$, в деякі дні – до $38,8^{\circ}\text{C}$. Хворий температурить більше 2-х місяців. Який тип гарячки у хворого?

- А. Послаблюючий
- В. Виснажливий
- С. Постійний
- Д. Хвилеподібний
- Е. Гектичний

11. У хворого вдень раптово піднялася T° до $39,5^{\circ}\text{C}$ і через 6 годин повернулася до норми. На другу добу напад повторився і T° досягла $41,5^{\circ}\text{C}$, період апіреksії настав через 8 годин. Який тип температурної кривої?

- А. Переміжний
- В. Послаблюючий
- С. Септичний
- Д. Виснажливий
- Е. Постійний

12. У хворого вдень раптово піднялася T° тіла до 39°C і через 6 годин повернулася до норми. На другу добу напад повторився: в період пароксизму T° досягла 41°C , період апіреksії настав через 8 годин. Як називається такий тип температурної кривої?

- А. Інтермітуючий
- В. Поворотний
- С. Гектичний
- Д. Септичний
- Е. Постійний

13. У хворого Н. приступи гарячки виникають через день. Під час нападу T° різко підвищується і зберігається на високому рівні до 2-х годин, а потім знижується до вихідного рівня. Даний тип гарячки характерний для:

- А. Зворотного тифу
- В. Малярії
- С. Сепсису
- Д. Бруцельозу
- Е. Висипного тифу

14. У хворого на остеомієліт верхньої щелепи спостерігається підвищення T° тіла протягом доби до 40°C , яка різко знижується до $35,6^{\circ}\text{C}$. Для якого типу температурної кривої це характерне?

- А. Постійна [continua]
- В. Гектична [hectica]
- С. Інтермітуюча [intermittens]
- Д. Зворотна [recurrens]
- Е. Атипова [atypica]

15. У хворого розвинулася гарячка, що супроводжувалась зміщенням установчої точки терморегуляторного центру на більш високий рівень, з послідовним чергуванням наступних стадій: incrementi, fastigii, decrementi. При якому захворюванні можуть спостерігатися подібні зміни?

- А. Акромегалія
- В. Цукровий діабет
- С. Ренальний діабет
- Д. Гіпертрофія міокарда
- Е. Гостра пневмонія

16. У хворого з гіпертрофією ШЗ підвищена T° тіла. Які порушення енергетичного обміну є головними в підвищенні T° ?

- А. Збільшення розпаду глікогену
- В. Посилення ліполізу
- С. Активація ферментів в циклі Кребса
- Д. Активація ферментів дихального ланцюга
- Е. Роз'єднання окислення і окисного фосфoryлювання

Ф.І.П. студента	Дата	Оцінка	Підпис викладача

Тема: **ПУХЛИНИ**

Актуальність теми. Вивчення даної теми знайомить студентів з проблемою злоякісного росту, яка є вкрай актуальною. Це обумовлене тим, що багато людей гине від пухлин. Є тенденція до постійного збільшення частоти захворюваності. Ця проблема актуальна не тільки для клінічної, а й експериментальної медицини. Незважаючи на багаторічне вивчення пухлинного росту в експерименті, в якому беруть участь представники різних дисциплін (генетики, цитології, імунології, хімії та ін.), багато питань походження і розвитку пухлини до наразі вивчені не повністю.

Мета – познайомити студентів з методами експериментального відтворення пухлин, з особливостями пухлинного росту шляхом демонстрації різних штамів перещеплюваних експериментальних пухлин, а також пухлин, індукованих хімічними канцерогенами.

Для цього необхідно уміти (конкретні цілі):

1. Дати визначення поняття «пухлинний ріст».
2. Охарактеризувати умови, необхідні для успішної перевивання пухлини.
3. Назвати види трансплантації.
4. Самостійно виконати перевивку експериментальної пухлини.
5. Назвати канцерогенні фактори навколишнього середовища.
6. Пояснити етіологію і патогенез пухлинного росту.
7. Пояснити взаємозв'язок пухлини і організму.

Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навички.

Вміти:

1. Пояснити механізми клітинного ділення (каф. медичної біології).
2. Визначити походження мутацій (каф. медичної біології)
3. Пояснити процеси регуляції тканинного росту (каф. гістології та фізіології).
4. Пояснити види тканинного росту (каф. гістології).
5. Характеризувати біохімічні процеси, порушення яких мають місце при пухлинному рості (каф. біохімії).
6. Характеризувати фактори (хімічні, фізичні та ін.), Які мають значення в етіології пухлинного росту (каф. хімії, фізики, загальної гігієни та екології).

ЗАПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Визначення поняття «пухлинний ріст».
2. Методика експериментального відтворення пухлин. Штами експериментальних пухлин.
3. Морфологічні, біохімічні та фізико-хімічні особливості пухлинної тканини.
4. Етіологія пухлин. Механізм канцерогенезу. Роль організму в канцерогенезі.
5. Взаємини пухлини та організму.
6. Передпухлинні стани.
7. Роль вітчизняних вчених в розвитку експериментальної онкології.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ЗАНЯТТЯ

Експеримент №1: ознайомлення з різними штамами експериментальних пухлин.

Постановка експерименту. Описати музейні препарати пухлин (1. Саркома щурів М-1; 2. Карцинома Броун-Пірс; 3. Аденокарцинома Ерліха – асцитна і підшкірна форми; 4. Пухлина, індукована 20-метілхоларнтреном у мишей і щурів; 5. Пухлини вірусного походження – фактор молока), вказати вид тварини, назва штаму пухлини, локалізацію, величину, зовнішній вигляд, консистенцію і ін.

ВИСНОВКИ:

Експеримент № 2: мікроскопічне дослідження асцитної форми аденокарциноми Ерліха.

Обладнання і реактиви: мазки, приготовлені з асцитичної рідини мишей, мікроскопи, імерсійне масло.

Постановка експерименту. Мікроскопірувати препарати. Звернути увагу на атипізм ділення клітин, наявність карликових і гігантських клітин. Замалювати препарати.



ВИСНОВКИ:

ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

Пухлинний (бластоматозний, неопластичний) ріст – особливий вид патологічного тканинного росту, який виникає внаслідок перетворення нормальної тканини в пухлинну і характеризується атиповою будовою і функцією, відносною автономністю (неврегульованістю росту), безмежністю росту і прогресуючим розвитком.

Біологічні особливості пухлинного росту

У порівнянні з іншими видами тканинного росту пухлини характеризуються **автономністю росту**. Неврегульованість пухлинних клітин (ПК) тим більше, і, отже, пухлина росте тим швидше, чим менше диференційовані її клітинні елементи. Разом з тим автономність пухлини є відносною.

Пухлина утворюється в організмі в результаті перетворення нормальних клітин в пухлинні, в яких порушується регуляція поділу. У таких клітинах відсутня або недостатньо ефективно пригнічується клітинне ділення, що обумовлює **нестримне розмноження пухлинних клітин**, або в них починається самопідтримуюча стимуляція ділення (аутокринний механізм – ділення клітини стимулює фактор, вироблений нею самою).

Пухлинна тканина відрізняється **безмежним ростом**. Цей процес закінчується тільки зі смертю організму. У культурі тканини зростання підтримується нескінченно довго на відміну від нормальної тканини, в зв'язку з тим, що відсутній «ліміт Гейфліка». Здатність ПК безмежно розмножуватися передається у спадок як домінантна ознака соматичної спадковості і проявляється не тільки в організмі, але і в культурі пухлинної тканини, а також при трансплантації пухлини.

Пухлина росте «сама з себе», тобто збільшується в результаті розмноження навіть однієї єдиної малігнізованої клітини. Зростання пухлини може бути **експансивним** і **інфільтративним**. При експансивному зростанні навколишньої здорової тканини у міру зростання пухлини розсовується, при інфільтративному – ПК проростають між нормальними клітинами і через судинну стінку. Потрапляючи в лімфу або кров, вони переносяться в інші органи і можуть утворювати нові вогнища пухлинного росту (метастази). Експансивне зростання характерне для доброякісних пухлин, а інфільтруюче з утворенням метастазів – для злоякісних пухлин.

Клітини організму діляться до утворення контактів з сусідніми клітинами, після чого поділ зупиняється. Таке явище відоме як *контактне гальмування*. Виняток становлять ембріональні клітини, епітелій кишечника (постійна заміна відмерлих клітин), клітини КМ і пухлинні клітини. **Неконтрольована проліферація** вважається найважливішою відмінною ознакою ПК.

До біологічної особливості пухлинного росту можна віднести **пухлинну прогресію**. В даний час загальновизнана наявність двох варіантів розвитку пухлин – моноклонального і поліклонального. Більшість відомих пухлин розвиваються з однієї ПК, яка виникла внаслідок її соматичної мутації і характеризуються моноклональним походженням, певним маркером (наприклад, «філадельфійська» хромосома), на початку свого розвитку ростуть з одного вузла (уніцентричне зростання). Пухлини поліклонального походження характеризуються ростом з декількох клітин (мультицентричне зростання) і утворенням декількох зачатків пухлин (рак молочної і передміхурової залоз, рак печінки). Одна трансформована клітина виробляє спочатку один клон подібних собі клітин з однаковим генотипом і фенотипом – це **моноклонова стадія**. Потім внаслідок нестабільності генетичного матеріалу ПК виникають мутації і в певний момент з одного клону з'являється кілька вторинних клонів, що відрізняються за генотипом і фенотипом, - це **поліклонова стадія**. Таким чином, в пухлинному вузлі з'являються гетерогенні клони клітин – потомки однієї трансформованої клітини. При цьому основа поліклоновості – генетична нестабільність. Вона викликана багатьма факторами, в тому числі і супресією гену p53.

Таким чином, пухлинна прогресія – це якісні зміни властивостей пухлини в бік малігнізації, що виникають у міру її зростання. З моменту появи поліклонової популяції в дію вступає **природний відбір** між клонами – рушійна сила пухлинної прогресії. Природний відбір віддає перевагу найбільш агресивним, пристосованим клонам, найбільш стійким до протипухлинної терапії, до імунної системи організму. Йде клональна селекція найбільш злоякісних для організму клонів ПК.

Пухлинна тканина відрізняється від вихідної тканини, з якої вона виникла, за структурою, біохімічним, фізико-хімічними та іншими ознаками. Ці зміни виражають атипізм. **Атипівість пухлинної тканини** – зміна структури і функції клітин пухлини в порівнянні з тією тканиною, з якої виникла пухлина. Крім цього терміна, використовуються також поняття як анаплазія – повернення до ембріонального стану, а також метаблазія – придбання властивостей іншої тканини.

Розрізняють такі **види анаплазії**:

1. Морфологічна анаплазія виражається в тому, що паренхіма пухлин відрізняється різноманітністю величини (гігантські і карликові клітини) і форми клітинних елементів, збільшенням числа хромосом, явищами гіперхроматозу, збільшенням центросом і апарату Гольджі, невідповідністю між масою протоплазми і масою збільшеного і багатого на хроматин ядра, великим ядерцем, зменшенням числа мітохондрій і зміною їх структури, атипівістю мітозів. Значних змін зазнає цитоскелет ПК, його мікротрубочки. У ПК різко зменшується кількість міжклітинних контактів, що полегшує метастазування. Зникає контактне гальмування клітинного ділення.

Судини пухлин не містять скорочувальних елементів, величина їх просвіту не регулюється організмом. Проліферація ендотеліальних клітин сильно відстає від проліферації ракових клітин, тому в міру зростання пухлини зменшується капілярна мережа, особливо в центрі, який стає некротизованим. Тканина злоякісних пухлин в більшості випадків не іннервується. Нервові закінчення розташовуються в стромі, однак і тут іннервація недостатня.

Крім того, морфологічні зміни поєднуються з функціональними (функціональна анаплазія).

2. Функціональна анаплазія – це особливості функціонування ПК в порівнянні з вихідними нормальними клітинами. Можливі наступні її варіанти:

- ✓ Зниження або повна втрата спеціалізованої функції, властивої нормальним клітинам і тканинам. Наприклад, при гемобластозах лейкозні клітини не здатні здійснювати фагоцитоз, клітини карциноми печінки втрачають здатність синтезувати альбуміни.
- ✓ Збереження функції. Але вона виконується монотонно, некоординовано з організмом, не відповідає його потребам (наприклад, в глюкагономії або феохромоцитомі йде постійний синтез гормонів незалежно від рівня цих гормонів в крові; при базofilній аденомі гіпофіза з гіперпродукцією АКТГ розвивається хвороба Іценка-Кушинга).
- ✓ Поява нової невласливої функції: білковий обмін в пухлині змінюється не тільки кількісно, але і якісно. Так, наприклад, в пухлині відновлюється синтез ембріональних білків у зв'язку з розблокуванням ембріональних генів (синтез α -фетопротейну при первинному раку печінки), що призводить до зміни функції.

3. Біохімічна анаплазія. Фенотипічні особливості поведінки ПК (здатність до необмеженого росту, інвазії і метастазування) реєструються порівняно легко за допомогою біохімічних і молекулярно-біологічних маркерів. Значно складніше вирішується проблема якісних біохімічних відмінностей пухлинної клітини від нормальної.

Найбільш ранні відкриття в цій галузі пов'язані з порушеннями (атипізмом) *енергетичного і вуглеводного обміну*, які проявляються зміною інтенсивності анаеробного гліколізу (розщеплення глікогену і глюкози до ПВК без використання O_2) і тканинного дихання. На початку ХХ ст. Отто Варбург показав, що ПК отримують необхідну їм енергію в результаті анаеробного гліколізу, перетворюючи глюкозу в МК. Інше важливе відкриття, зроблене ним, полягало в тому, що пухлини споживають менше O_2 , ніж нормальні тканини. В пухлині постійно виявляється 10-30-кратне збільшення анаеробного гліколізу. Посилення гліколізу в гіалоплазмі ПК супроводжується послабленням тканинного дихання, яке відбувається у мітохондріях. У нормі посилення анаеробного гліколізу виникає як компенсаторна реакція у відповідь на дефіцит АТФ при нестачі O_2 . Надходження O_2 в нормальні клітини і активація тканинного дихання призводять до ослаблення анаеробного гліколізу (**позитивний ефект Пастера**). У пухлинної тканини, на відміну від нормальної, O_2 і тканинне дихання не послаблюють гліколіз (**негативний ефект Пастера**). Деякі дослідники вважають, що посилене споживання пухлинної тканиною глюкози та активація гліколізу послаблюють тканинне дихання (**позитивний ефект Кребтрі**). Посилення гліколізу і ослаблення тканинного дихання прогресивно нарастають у міру збільшення ступеня злоякісності пухлини. Крім того, в пухлинної тканини посилено пентозомонофосфатний шунт і використання в ньому глюкози, що при-

зводить до підвищеного утворення рибози і НАДФН₂, які необхідні для синтезу нуклеїнових кислот і розмноження клітин. Внаслідок атипізму енергетичного і вуглеводного обміну потреба пухлини в глюкозі різко збільшується, і пухлина стає «пасткою» глюкози. ПК набувають підвищену стійкість до гіпоксії, що виникає при коливаннях в ній кровотоку і оксигенації крові, завдяки чому зберігають здатність до інвазивного росту і метастазування. У зв'язку з накопиченням МК в пухлині виникає ацидоз, який може діяти негативно на навколишні тканини. виникає при коливаннях в ній кровотоку і оксигенації крові, завдяки чому зберігають здатність до інвазивного росту і метастазування. У зв'язку з накопиченням МК в пухлині виникає ацидоз, який може діяти негативно на навколишні тканини. виникає при коливаннях в ній кровотоку і оксигенації крові, завдяки чому зберігають здатність до інвазивного росту і метастазування.

У ПК істотно змінюються ізоферментний спектр ряду ферментів енергетичного обміну та їх субклітинних локалізація в результаті порушення регуляції на геномному рівні. ПК має такий ізоферментний набір, який дозволяє їй адаптуватися до середовища і конкурувати з нормальними клітинами за необхідні для розмноження субстрати. У злоякісних пухлинах відбуваються зміни переважно тих ферментів, які забезпечують здатність до зростання і проліферації клітин: збільшення активності ключових ферментів гліколізу (гексокінази, лактатдегідрогенази – ЛДГ, альдолази та ін.), ферментів синтезу ДНК (ДНК-полімерази), ферментів, пов'язаних з мембраною клітин (лужна фосфатаза, γ -глутамілтрансфераза).

Атипізм жиrowого обміну в пухлині проявляється переважанням ліпогенезу над ліполізом, при цьому особливо інтенсивно синтезуються ліпіди і ліпопротеїни, які в подальшому йдуть на побудову мембран знову утворюються клітин. При злоякісних пухлинах у хворих у сироватці крові зростає рівень окремих ліпідів (нейтральних жирів, ефірів холестерину, триацилгліцеролів).

Атипізм білкового обміну та обміну нуклеїнових кислот проявляється різноманітними змінами. Однак для пухлини характерне переважання анаболізму над катаболізмом білків, що призводить до зростання рівня протеїнів, необхідних для посиленого розмноження клітин. Підвищений синтез білка вимагає постійної утилізації амінокислот і високих енерговитрат, пухлина активно поглинає амінокислоти (АК) з крові навіть при низькій їх концентрації. З АК і пептидів в ракових клітинах виявлено багато сірковмісних сполук (в складі SH-груп), таких, як метіонін, цистеїн, глутатіон, а також з'єднань основного характеру – лізин, аргінін. Паралельно з ростом пухлини в її клітинах переважають катаболізм вуглеводів і анаболізм нуклеїнових кислот двома шляхами: рециклізації (синтезу з продуктів розпаду пуринових і піримідинових основ) та утворення *de novo* із залишків глюкози при переамінуванні з генерацією основ нуклеїнових кислот. Посилений синтез нуклеїнових кислот пов'язаний з порушенням генетичного контролю.

При пухлинному процесі виявлені порушення *водно-мінерального обміну*, які характеризуються накопиченням в ПК K^+ і зниженням рівня Ca^{2+} , що сприяє обмеженню міжклітинних зв'язків, інвазивного росту і метастазування. Для пухлин також характерна гіпергідратація як наслідок гіперонкії тканини і гіпоонкії крові.

4. Фізико-хімічна анаплазія. Пухлинна тканина характеризується збільшенням вмісту води, утворення МК, кислотності середовища, вмісту іонів K^+ і Na^+ , набухання колоїдів, зниженням вмісту Ca^{2+} і Mg^{2+} , зміни колоїдних властивостей цитоплазми. Підвищена осмотична концентрація внутрішнього середовища, електропровідність, збільшений негативний заряд ПК (збільшення кількості негативних радикалів нейрамінової кислоти у мембрані клітин), який наближається до заряду лімфоцитів. Спостерігається підвищення проникності клітинних мембран.

У сукупності всі види анаплазії характеризують ту атиповість, яка відрізняє пухлинну тканину від інших тканин. Ступінь атиповості виражена тим більше, ніж злоякісніша пухлина.

Для клінічної ідентифікації пухлин важливо мати у своєму розпорядженні **пухлинні маркери**. Зазвичай це білки, які продукуються ПК або синтезуються іншими клітинами, взаємодіючи з ПК. До пухлинних маркерів відносяться *пухлина-асоційовані Ag*, гормони і ферменти, що секретуються та ін. Визначення цих білків в сироватці крові використовують в діагностиці пухлин.

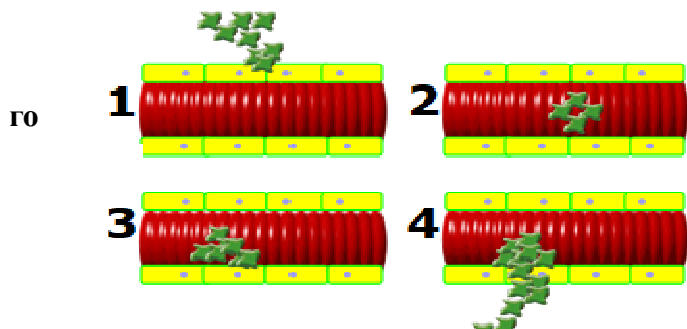
ПК здатні **метастазувати**. **МЕТАСТАЗУВАННЯ** – один з критеріїв злоякісності пухлини. Це поява вторинних нових вогнищ пухлинного росту, віддалених від первинного пухлинного вузла. Метастазування є головною проблемою у лікуванні злоякісних пухлин. Ракові клітини від-

риваються від первинного пухлинного вузла, мігрують по лімфатичній і кровоносній системі, а також по міжтканинних щілинах, імплантуються і дають початок новим пухлинам в різних органах і тканинах. У 30-40% пацієнтів метастази є прихованими і проявляються в подальшому.

Формування метастатичних вогнищ є тривалим процесом, який починається на ранній стадії розвитку первинної пухлини і посилюється з часом. Пухлинні клітини з метастатичних вогнищ самі мають здатність метастазувати.

Виділяють наступні стадії метастазування (рис. 1).

- Фаза інвазійна характеризується відривом однієї або декількох ПК від первинного вузла і проникненням в кровоносні і лімфатичні судини.



1. Інвазійна фаза
2. Фаза емболізації
3. Імплантаційна фаза
4. Фаза локальної інфільтрації та деструкції судинної стінки

- Фаза емболізації – циркуляція ПК у вигляді емболії по кровоносній або лімфатичній судині.
- Імплантація – прикріплення ПК до судини в новому місці.
- Фаза локальної інфільтрації і деструкції судинної стінки – вихід ПК з судини в органи.

До біологічної особливості пухлинного росту відносять здатність до рецидиву. **Рецидив** – це повторний розвиток новоутворення тієї ж гістологічної будови на колишньому місці після його видалення або деструкції.

Виділяють два види рецидивів:

- **Прямі ранні** рецидиви виникають незабаром після оперативного або променевого лікування і являють собою подальше прогресування початкової пухлини.
- **Віддалені пізні** рецидиви виникають через кілька років і не на колишньому місці, де була пухлина, а в регіонарних ЛВ або в інших місцях.

Види пухлин

Прийнято розрізняти *доброякісні* та *злаякісні* (які малігнізуються) *види пухлин*, ознаки яких вказані в таблиці.

Доброякісні пухлини	Злаякісні пухлини
Більш повільне зростання	Швидке зростання
Експансивний ріст (виняток деякі міоми та ангіоми)	Інфільтративний ріст
Відсутність або мінімальна деструкція тканини пухлини і навколишніх нормальних тканин	Виражена деструкція тканини пухлини і навколишніх нормальних тканин
Не утворює метастазів (виняток – деякі аденоми ЩЗ, хондроми)	Утворює метастази
Вкрай рідко утворює рецидиви	Часто утворює рецидиви
Не викликає кахексії (виняток – пухлини, що порушують прохідність ШКТ)	Викликає кахексію
Біологічний атипізм менш виражений	Біологічний атипізм різко виражений

Експериментальне моделювання пухлин

1. Індукція пухлини

Хімічними факторами. У 1775 р. лондонський хірург П. Потт описав професійне злоякісне захворювання – рак шкіри мошонки у сажотрусів. Пізніше канцерогенні речовини були отримані в чистому вигляді, встановлена канцерогенність речовин, що відносяться до різних хімічних сполук.

Вірусами. У 1908 р. Еллерман і Банг вперше викликали лейкоз у курей за допомогою безклітинного фільтрату з лейкозних лейкоцитів, який отримували пропускаючи екстракт подрібненої пухлинної тканини через порцелянові фільтри. У 1910 р. Раус за допомогою безклітинного фільтрату, отриманого із саркоми курки, викликав розвиток саркоми у здорових курей. Так вперше були отримані докази вірусної природи лейкозів і пухлин. Шоуп виявив у диких кроликів бородавчасті розростання на шкірі (папіломи), які вдалося перевити здоровим тваринам за допомогою безклітинного фільтрату.

Фізичними факторами. Пухлина відтворюється за допомогою іонізуючої радіації, в тому числі рентгенівських променів, радіоактивних ізотопів, а також ультрафіолетових променів.

2. Експлантація пухлини – вирощування пухлини в культурі тканини поза організмом. Цей метод застосовував проф. А.Д. Тимофєєвський. Культура тканини, отримана безпосередньо з пухлини тварини або людини, називається первинною. Крім того, в лабораторіях є велика кількість штамів пухлинних клітин, властивості яких добре вивчені. Даний метод дозволяє вивчати індукцію пухлин на людських тканинах.

3. Трансплантація пухлини. Вперше вітчизняний вчений М.О. Новинський у 1876 р. успішно трансплантував пухлину дорослої собаки цуценятам. Даним досвідом було покладено початок експериментальної онкології.

Етіологія пухлин

Встановлено, що причиною пухлини можуть бути різноманітні етіологічні чинники – головні, привертаючі і які сприяють. **Головні етіологічні чинники** – канцерогени – викликають зміни генетичного апарату клітини (мають мутагенну активність), сприяють її пухлинній трансформації. Комітет експертів ВООЗ ще в 1979 р. дав чітке визначення поняття «канцероген»: **«Канцероген - це агент, який в силу своїх фізичних або хімічних властивостей може викликати незворотну зміну або пошкодження в тих частинах генетичного апарату, які здійснюють гомеостатичний контроль над соматичними клітинами».**

Розрізняють канцерогени хімічні, фізичні та біологічні.

Хімічні канцерогени

За даними ВООЗ, понад 75% випадків злоякісних пухлин людини викликано впливом хімічних факторів зовнішнього середовища.

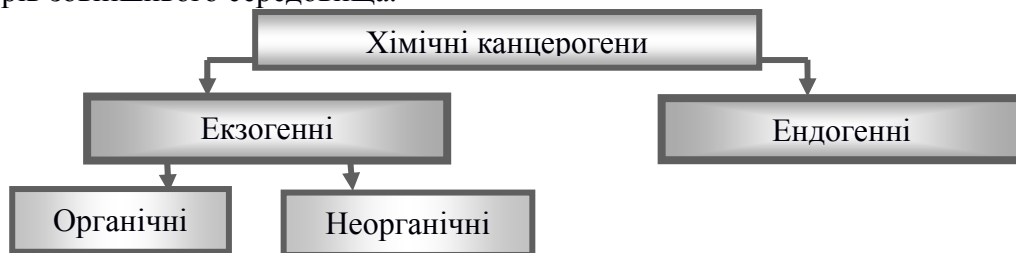


Рис. 2 Класифікація хімічних канцерогенів

Хімічні канцерогени можуть поділяють на три групи **в залежності від характеру дії** на організм:

- речовини, що викликають пухлини переважно на місці аплікації (бенз(а)пірен та ін.);
- речовини віддаленої, переважно селективного дії, що індукують пухлини не в місці введення, а вибірково в тому чи іншому органі (наприклад, 2-нафтиламін, бензидин викликають пухлини сечового міхура);
- речовини множинної дії, що викликають пухлини різної морфологічної будови в різних органах і тканинах (2-ацетіламінофлуорен, 3,3-діхлорбензидін або отолідін індукують пухлини молочних, сальних залоз, печінки та інших органів у тварин).

Органічні хімічні канцерогени

- ✓ Поліциклічні ароматичні вуглеводні (3,4-бензпірен, 20-метілхолантрен, диметил-ензантрацен). Щорічно в атмосферу промислових міст викидаються сотні тон цих та подібних їм речовин.
- ✓ Гетероциклічні ароматичні вуглеводні (дібензаклідін, дібензкарбазол та ін.).
- ✓ Ароматичні аміни та амідні (β-нафтиламін, бензидин та ін.).
- ✓ Нітрозосполуки (діетилнітозамін, диметилнітрозамін).
- ✓ Аміноазосполуки (4-діметиламіноазо-бензол і ортоаміноазотолуол).

Неорганічні канцерогени

Екзогенні канцерогени: Хромати, миш'як і його з'єднання, кобальт, окис берилію, азбест і ряд інших. *Ендогенні канцерогени:* сполуки утворюються в організмі в результаті фізико-хімічної модифікації продуктів нормального обміну речовин (є жовчні кислоти, естрогени, деякі амінокислоти (тирозин, триптофан), ліпопероксидні сполуки).

Фізичні канцерогени

Найбільше значення мають різні види іонізуючої радіації (рентгенівські, γ-промені, елементарні частинки атома – протони, нейтрони, α-, β-частинки та ін.), ультрафіолетове випромінювання, а також тривалий термічний вплив і механічні травми тканин.

1. Іонізуюче випромінювання. Іонізуючі агенти, як і хімічні канцерогени, мають виняткову політропну дію. Вони викликають пухлини практично у всіх органах і тканинах, що поглинули досить високу енергію опромінення. При зовнішньому опроміненні пухлини виникають, як правило, в межах опромінених тканин. При дії радіонуклідів пухлини розвиваються в осередках депонування, і їх локалізація залежить від тропності препарату: ^{90}Sr , ^{89}Sr , ^{140}Ba , ^{45}Ca викликають пухлини кісток; ^{144}Ce , ^{140}La , ^{147}Pm , ^{232}Th , ^{198}Au – пухлини печінки, кісток, кровотворної тканини, шлунка, товстої кишки. В основі виникнення пухлин лежать пошкодження ДНК вільними радикалами і порушення її репарації. Вважають також, що вільні радикали викликають активацію вірусів на тлі імунодепресії, що розвивається при опроміненні.

2. Ультрафіолетове випромінювання. Максимальний біологічний ефект мають ультрафіолетові промені (УФП) з довжиною хвилі 280-320 нм. Становлячи значну частину сонячної радіації, УФП при тривалій інтенсивній дії на шкіру можуть бути причиною розвитку її пухлин. В осіб, що піддаються тривалій та інтенсивній інсоляції (селяни, моряки, рибалки) або проживають в південних країнах, частота пухлин шкіри значно вища. Шкіра, яка містить велику кількість пігменту, більш стійка до онкогенної дії УФП.

3. Термічний вплив і механічні травми органів і тканин. Стандартним прикладом є побутовий рак шкіри, пов'язаний з постійним термічним ушкодженням тканин. Виникнення пухлин нерідко асоціюється з попередніми переломами, вогнепальними пораненнями, опіками, тривалим перебуванням конкrementів в порожнистих органах (жовчному, сечовому міхурі). Подібні спостереження лягли в основу гіпотези Р. Вірхова про роль хронічного подразнення в генезі пухлин. Справжню частоту виникнення «посттравматичних» пухлин оцінити важко, оскільки злоякісна пухлина може виникнути через десятки років після пошкодження. Ряд дослідників вважають, що саме пошкодження тканини і викликаного їм запалення не є обов'язковою ланкою в ланцюзі подій, які призводять до розвитку раку. Роль травми в більшій мірі зводиться до її впливу на канцерогенез, що викликається ендогенними і екзогенними бластомогенними речовинами, причому цей вплив може бути і стимулюючим, і гальмуючим. Найбільш небезпечні викликані пошкодженням хронічні запальні процеси, при яких поєднуються фактори, що стимулюють канцерогенез: депонування канцерогенних речовин; тривала проліферація клітин з порушенням їх диференціювання; зміна взаємовідносин між епітелієм і стромою. Взаємозв'язок травми і канцерогенезу залишається складною і неоднозначною. Однак, пошкодження тканин в генезі раку слід враховувати при формуванні груп ризику серед осіб з різними побутовими і промисловими ушкодженнями.

Біологічні канцерогени

Найбільш вивченими серед біологічних канцерогенів є віруси. У 1910 р. Пейтону Раусу першому вдалося прищепити спонтанну саркому курей за допомогою безклітинного екстракту. Це поклало початок вивченню так званих вірусних пухлин і пухлиногенних вірусів. У 30-х рр. XX ст.

Р.С. Шоуп описав вірусну папілом у диких кроликів. До початку 60-х рр. XX ст. Л.А. Зільбер остаточно сформулював вірусогенетичну концепцію розвитку пухлинного процесу, згідно з якою онкогенний вірус, потрапляючи у клітину, впроваджує свій генетичний матеріал до складу хромосоми клітини-господаря, стаючи її інтегральною частиною і тим самим індукуючи трансформацію нормальної клітини в пухлинну. Залежно від хімічної природи генетичного матеріалу онкогенні віруси підрозділяються на ДНК і РНК-вмісні.

Серед **ДНК-вмісних онкогенних вірусів** виділяють наступні групи.

Паповавіруси. До них відносяться папілломатозні віруси, які викликають доброякісні новоутворення (папіломи) шкіри і СО у різних видів тварин (миші, кролики, кішки, собаки) і людини.

Аденовіруси.

Герпес-віруси викликають злоякісні пухлини у тварин і людини: вірус Епштейна-Барр визначає виникнення лімфоми Беркітта і раку носоглотки; вірус гепатиту С викликає рак печінки.

Віруси групи віспи. Вплив ДНК-вмісних пухлинорідних вірусів на клітини природних господарів не призводить до виникнення злоякісних пухлин, їх дія обмежена або доброякісними новоутвореннями, або продуктивною інфекцією у вигляді тих чи інших інфекційних захворювань (аденовіруси, віруси герпесу). Взаємодія клітин неприродних господарів з ДНК-вмісними вірусами іноді призводить до злоякісної трансформації клітин-мішеней.

РНК-вмісні онкогенні віруси (ретровіруси, онкорнавіруси). На відміну від ДНК-вірусів вони є природними збудниками більшості злоякісних пухлин у тварин. Вивчення цих пухлин дозволило отримати сучасні уявлення про молекулярні механізми клітинної трансформації. В даний час з пухлин різних локалізацій у тварин виділено понад 100 видів онкорнавірусів, які можуть бути розділені на три групи:

- віруси, що викликають лейкози;
- віруси, що викликають саркоми;
- віруси, що викликають рак молочних залоз.

За даними ВООЗ, п'ята частина ракових захворювань у всьому світі виникає в результаті хронічних інфекцій, основними збудниками яких є віруси гепатиту В (рак печінки), віруси папіломи людини (рак шийки матки), *Helicobacter pylori* (рак шлунка), шистосоми (рак сечового міхура), печінкові двуустки (рак жовчних проток) і вірус імунodefіциту людини (ВІЛ) (саркома Капоши і лімфоми).

Етіологічні чинники, які сприяють пухлинним захворюванням

Шкідливі звички людини. Найбільш типовим прикладом вважається рак легенів у курців. Порядку 90% випадків раку легенів спровоковано палінням. Малорухливий спосіб життя також є певним фактором ризику розвитку раку. Є докази того, що споживання алкоголю призводить до розвитку деяких форм раку (стравоходу, глотки, гортані, печінки, молочної залози та ін.).

Професійні пухлини. Особливий розділ в онкології складають професійні пухлини – бластогенні реакції, що виникли в результаті професійної діяльності людини, при регулярному і тривалому контакті з деякими екзогенними хімічними або фізичними факторами. Наприклад, ангіосаркому печінки, що розвиваються через 40 років і більше після роботи з вінілхлоридом; рак сечового міхура – через 12-15 років після контакту з ароматичними аміносполуками; пухлини легенів – через 7-21 рік після контакту з азбестом та ін.

Ятрогенний канцерогенез пов'язаний із застосуванням діагностичних процедур і терапевтичних впливів, які виконуються медичними працівниками. До ліків, канцерогенну дію яких було відзначено давно, відноситься миш'як (початок XIX ст.), що викликає рак шкіри після застосування його препаратів з лікувальною метою. Пухлини у людей можуть бути обумовлені впливом іонізуючого випромінювання, що застосовується в діагностичних і терапевтичних цілях.

Етіологічні чинники, які можуть призвести до пухлинних захворювань

До них відносяться стать, вік, конституція, ожиріння, в деяких випадках спадкова схильність, імунodefіцитні стани та ін.

Вікові і статеві відмінності в розвитку пухлин. Є відмінності не тільки в структурі, але і в частоті виявлення онкологічних захворювань у чоловіків і жінок. Рак легенів, шлунка майже в 2

рази частіше виникає у чоловіків; у жінок переважає рак молочної залози, шкіри. Раннє менархе і пізніше настання менопаузи слід відносити до факторів ризику розвитку раку молочної залози і матки.

Ожиріння і рак. За деякими даними, ожиріння може бути самостійним фактор підвищеного онкологічного ризику. При цьому небезпечно не саме ожиріння, а асоційовані з ним ендокринно-обмінні порушення. Так, у 50-59-річних жінок, які страждали на ожиріння вже у віці 20-29 років, вищий ризик розвитку раку молочної залози і ендометрію.

Спадкова схильність до раку. Незважаючи на генетичну природу всіх злоякісних пухлин, далеко не всі вони є спадковими захворюваннями, так як в більшості випадків пов'язані з соматичними мутаціями, які не передаються у спадок. Частка власне спадкових форм раку серед усіх злоякісних пухлин складає 7%. Передаватися у спадок може ген, що викликає певну форму раку (ретинобластома, пухлина Вільмса) або піднімає ризик захворювання на рак (пігментна ксеродерма, анемія Фанконі, атаксія-телеангіектазія).

Цукровий діабет і рак. Розвитку злоякісних новоутворень сприяють зниження толерантності до вуглеводів і гіперінсулінемія.

Стрес і рак. Хронічний стрес потенціює пухлинний ріст за допомогою зміни секреції ряду БАР і гормонів. Стрессова реакція призводить до пригнічення важливих ланок протипухлинного імунітету – пригнічення функції макрофагів і NK-клітин.

Вагітність і рак. У деяких випадках вагітність погіршує перебіг пухлинного процесу, що пов'язане з ендокринно-метаболічними змінами, які відбуваються в цей період в організмі жінки.

ПАТОГЕНЕЗ ПУХЛИННОГО РОСТУ (ОНКОГЕНЕЗ)

Сучасні концепції онкогенезу пов'язані з успіхами молекулярної біології та генної інженерії. В процесі пухлинного перетворення клітина проходить кілька стадій, набуваючи на кожному з них нових властивостей. В основі онкогенезу лежать зміни особливих генів: **протоонкогенів** і/або **антионкогенів**. У нормальному стані ці гени грають ключову роль в найважливіших проявах життєдіяльності клітини, здійснюючи позитивний (протоонкогени) або негативний (антионкогени) контроль клітинного ділення, регуляцію організації цитоскелету, а також беручи участь в механізмах програмованого «самогубства» клітини – апоптозу. Однак різні мутації можуть призвести до посилення або перекидання функцій протоонкогенів (з перетворенням їх в онкогени) і/або до інактивації функції антионкогенів. Такі зміни в геномі приводять клітину до пухлинної трансформації.

Протоонкогени (ПОГ) - специфічні гени нормальних клітин, які здійснюють позитивний контроль процесів проліферації і мембранного транспорту. Під впливом мутацій ПОГ знають так звану активацію, що сприяє їх перетворенню в онкогени, експресія яких викликає виникнення і прогресію пухлин. ПОГ може перетворитися на онкоген при заміні в ньому навіть одного з 5000 нуклеотидів. В даний час відомо близько сотні ПОГ. Порушення функцій ПОГ викликає їх перетворення в онкогени і сприяє пухлинної трансформації клітини. Онкогени позначають відповідно їх знаходженню: у вірусі (*v - virus*) або у клітині (*c - cellula*), а також за характером пухлини (*src, sis, myc, erb* та ін.). Наприклад, *v-src* - вірус саркоми Рауса; *c-myc* - клітинний онкоген мієлоцитарного лейкозу; *c-erb* - клітинний онкоген еритробластоми; *v-sis* - вірус саркоми мавп.

Продуктами ПОГ є білки, які мають різну локалізацію в клітині (клітинній мембрані, плазматичній і внутрішньоклітинній мембрані, в цитоплазмі, в клітинному ядрі, у зовнішньому середовищі). Білки, які кодуються ПОГ, безпосередньо беруть участь у проведенні рост-стимулюючих сигналів, які спонукають клітину до поділу. Наразі досить докладно описаний ланцюг послідовних сигналів для нормального росту і функціонування клітин. Всі ключові білки, які беруть участь в цьому ланцюзі, кодуються протоонкогенами. Наприклад, рецептор епідермального фактора росту (ЕФР) кодується ПОГ *erbB*, тирозинова протеїнкіназа на внутрішній поверхні плазматичної мембрани клітини – ПОГ *src*, G-білки – ПОГ сімейства *ras*, ядерні транскрипційні фактори є продуктами ПОГ *fos, jun, myc*.

У результаті мутаційного перетворення ПОГ в **онкогени** одна або кілька ланок цього ланцюга спонтанно стають надактивними. Так, наприклад, аномальна форма ЕФР призводить до того, що такий рецептор постійно знаходиться в стані активації, посилюючи помилкові сигнали, що сти-

мулюють розмноження клітин. Пов'язані з мембраною і цитоплазматичні протеїнінази можуть стати постійно активованими без необхідності в стимуляції. Може різко зрости кількість або підвищитися функціональна активність транскрипційних факторів, що впливають на експресію генів, що спонукають клітину до поділу. Наслідком цих порушень є неконтрольоване ділення клітин, що характеризує пухлину. Тому вважається, що ПОГ здійснюють позитивну регуляцію процесу проліферації. Блокування ж будь-якого з етапів передачі мітогенного сигналу може в принципі привести до порушення регуляції проліферації пухлинних клітин і потенційно до гальмування росту пухлини.

Виділяють кілька **механізмів трансформації ПОГ в онкоген**:

- ✓ *інсерційна активація* – активація ПОГ клітини при включенні в її геном вірусного промотора;
- ✓ *ампліфікація* – в результаті множення (копіювання) числа однакових ПОГ, які призводять до посилення синтезу онкобілків (так званий ефект дози); при цьому можуть з'являтися додаткові ділянки хромосоми;
- ✓ активація ПОГ *при транслокації ділянки хромосоми* в інше місце тієї ж або іншої хромосоми;
- ✓ *точкова мутація* ПОГ, яка веде до синтезу онкобілків, що порушують регуляцію клітинного ділення.

Описані порушення геному можуть бути викликані різними канцерогенними факторами: хімічними, фізичними та ін. Надалі при прогресуванні пухлини частота мутацій, транслокацій та інших хромосомних порушень, виявлених у ПК, значно зростає і це є наслідком втрати контролю над стабільністю геному, що властиве пухлинним клітинам.

Мутація, зазвичай, виникає в одній з двох копій (алелей) ПОГ, розташованих в парних хромосомах, і проявляється як домінантна. Таким чином, однієї мутації досить для перетворення ПОГ в діючий онкоген. Для багатьох типів пухлин характерна гіперекспресія онкогенів сімейства *ras* в результаті точкових мутацій. Так, мутація гена *k-ras* відзначається в 60-80% випадків раку ПЗ і тому виявлення цієї мутації має діагностичне значення. У клітинах плоскоклітинної карциноми виявляється гіперекспресія онкогена *erbB-1* в результаті ампліфікації. Для хронічного мієлоїдного лейкозу характерна транслокація гена *abl* з 9-ї на 22-ю хромосому з укороченням останньої (так звана філадельфійська хромосома). Лімфома Беркітта в значній мірі обумовлена переміщенням ПОГ *tus* на іншу хромосому і попаданням під його контроль *енхансера* гена (енхансер (англ. *enhancer* - підсилювач, збільшувач) - невелика ділянка ДНК, здатна зв'язуватися з факторами транскрипції, при цьому збільшуючи рівень транскрипції гена або групи генів), що кодує ланцюг імуноглобуліну. В результаті клітина замість «включення» генів для синтезу Ат «включає» онкоген *tus*, що підсилює проліферацію. Викликане транслокацією (між 15-й і 17-й хромосомами) з'єднання частини ПОГ *ptl* з геном, що кодує клітинний рецептор ретиноевої кислоти, веде до утворення гібридного гена, що веде до розвитку гострого промієлоцитарного лейкозу. Ця транслокація служить діагностичною ознакою даного захворювання.

Зміни в геномі клітини можуть бути також викликані онкогенними вірусами. РНК-віруси містять онкогени, що утворилися, вірогідно, з клітинних ПОГ, захоплених колись вірусами. У разі зараження ретровірусами в клітку вноситься готовий онкоген. Одним з механізмів пухлина-трансформуючої дії ДНК-вірусів є здатність деяких білків, що кодуються специфічними генами цих вірусів, інактивувати антионкогени у клітинах.

Антионкогени - гени-супресори клітинного ділення. Їх відомо близько двох десятків, вони діють як інгібітори проведення рост-регулюючих сигналів у клітині і, тим самим, попереджають можливість нерегульованої проліферації. Тому вважається, що антионкогени здійснюють негативну регуляцію проліферації. Інактивація антионкогенів, викликана їх мутаціями (точковим мутаціями і делеціями), призводить до неконтрольованого росту клітин. Для виключення антионкогена необхідні дві мутації в обох його алелях (так як антионкогени – рецесивні), тоді як для перетворення ПОГ в діючий онкоген досить тільки однієї (домінантної) мутації. Наявність першої мутації в одному з алелей антионкогенів призводить до виникнення пухлини, і якщо такий мутантний алель успадкований, то досить другої мутації, щоб відбулася пухлинна трансформація.

Антионкогени здійснюють роль негативних регуляторів проходження клітини по клітинному циклу, кінцевим результатом якого є мітоз. Під клітинним циклом розуміють упорядковану по-

слідовність подій від одного клітинного ділення до іншого. Як відомо, клітинний цикл поділяється на 4 дискретних тимчасових періоди: **G1, S, G2 і M**. Тимчасовий механізм проходження клітиною цього циклу контролюється синтезом і розпадом спеціальних білків – **циклінів**. Їх експресія періодично зростає протягом однієї фази клітинного циклу і потім знижується в іншій фазі.

Цикліни групи В накопичуються у G2-фазі і розпадаються в М, цикліни Е і D діють в G1-фазі, цикліни А - в S-фазі.

Цикліни утворюють комплекси з так званими циклінзалежними протеїнкіназами (ЦЗПК) різних типів. Утворення комплексів циклін Е з ЦЗПК-2 і циклін D з ЦЗПК-4 викликає фосфорилування декількох білків, необхідних для входження клітини в S-фазу циклу. Одним з таких білків є продукт **антионкогена Rb**, з інактивацією якого пов'язаний розвиток *ретинобластоми* в ранньому дитячому віці і спадкової форми остеосаркоми. Коли цей білок не фосфорильований, він пов'язаний з транскрипційними факторами, які включають гени, що регулюють реплікацію ДНК в S-фазі. Зв'язок цих транскрипційних факторів з білком антионкогена Rb позбавляє їх активності, що перешкоджає подальшому просуванню по циклу клітин, що знаходяться в G1-фазі. При фосфорилуванні білка Rb транскрипційні фактори звільняються і викликають вступ клітини в S-фазу. Таким чином, в нормі антионкоген Rb здійснює негативний контроль проліферації, дозволяючи або не дозволяючи клітинам входження в фазу реплікації ДНК (S-фазу клітинного циклу). Втрата цієї функції в результаті інактивації антионкогена Rb (його мутації) призводить до того, що транскрипційні фактори залишаються непов'язаними і клітина беззупинно «пробігає» по циклу навіть в тих випадках, коли діє заборона на проліферацію.

Іншим антионкогеном, який виконує в клітині рост-регулюючу функцію, є **p53**. Білок, який кодується цим антионкогеном, локалізований в ядрі і є транскрипційним фактором, який включає ряд генів, в тому числі і ген *waf1*. Продукт останнього інактивує комплекси цикліну Е з ЦЗПК-2 і циклін D – з ЦЗПК-4, необхідні для входження клітини в S-фазу циклу, в результаті чого клітина затримується в G1-фазі. Мутація антионкогена p53, як і Rb, призводить до порушення цієї регуляції і до невпинного поділу клітини. У нормі антионкоген p53 унеможливує доступ в S-фазу клітин з ушкодженою або зміненою ДНК, підтримуючи таким чином цілісність клітинного геному. Цю функцію він реалізує двома способами: 1) тимчасово затримуючи клітку в G1-фазі циклу, даючи їй можливість виправити ушкодження ДНК перш, ніж клітина вступить в S-фазу; 2) запускаючи механізм апоптозу (програмованої загибелі клітини) в тих випадках, коли пошкодження ДНК настільки серйозні, що не підлягають виправленню. Індукція апоптозу в аномальних клітинах – надзвичайно важлива функція антионкогена p53. Завдяки апоптозу виключається можливість передачі серйозних поломок ДНК в поколіннях клітин. У разі порушення цієї функції p53 відбувається накопичення клітин з різними хромосомними пошкодженнями, що є характерним для клітин пухлин.

Мутації антионкогена p53 виявляються приблизно в 60% злоякісних пухлин у людини. У людей з вродженою мутацією одного з алелів p53 пухлини (саркоми, лімфолейкози, рак молочної залози) виявляються в молодому віці з імовірністю 100% (сімейний синдром Лі-Фраумені). Антионкоген p53 багато в чому визначає реакції пухлини на хіміо- і/або променеву терапію. У тих пухлинах, де p53 не змінений і нормально функціонує, пошкодження ДНК під впливом хіміотерапії або опромінення викликає апоптоз пухлинних клітин. У пухлинах з інактивованим p53 індуковані пошкодження ДНК не призводять до апоптозу і такі пухлини резистентні до терапії.

Таким чином, для появи пухлини необхідно, щоб в одній і тій же клітині виникли мутації в декількох різних ПОГ (з перетворенням їх в онкогени) і антионкогени. Пухлини одного і того ж клітинного або тканинного типу можуть розвинути в результаті різних комбінацій мутацій в ПОГ і антионкогенах. Наслідком цих генетичних змін є втрата контролю клітинної проліферації. У результаті клітина набуває трансформований фенотип, що включає в себе не тільки нерегульовану проліферацію, але і характерні зміни структури та обміну речовин.

Стадійність пухлинного процесу

Передбачається, що пухлина розвивається з одиначної клітини, яка в процесі росту пухлини проходить ряд стадій.

На I стадії (**стадії ініціації**) під впливом канцерогенних факторів з однієї нормальної вихідної клітини в результаті стійкого незворотного порушення генетичного матеріалу утворюється одна трансформована клітина. Цей процес називається **пухлинною трансформацією**. Канцерогени взаємодіють з локусами ДНК, що містять гени, які регулюють проліферацію (**ПОГ і антионкогени**). Відбувається експресія ПОГ, які перетворюються в онкогени, та інактивація антионкогенів. Внаслідок цього клітина стає іморталізованою і потенційно здатною до необмеженого поділу, але для цього потрібно ряд додаткових умов.

На II стадії (**стадії промоції, або активації**) відбувається активація трансформованої клітини під впливом промотора і подальше перетворення її в активну, проліферуючу пухлинну клітину. Промотори – це речовини, які не є канцерогенами, не ушкоджують ДНК, але їх вплив стимулює проліферацію вже наявних трансформованих клітин. Головне в промоції – стимуляція клітинного ділення, внаслідок чого створюється критична маса ініційованих клітин. До промотора відносяться фенол, скипидар, карболовий ефір та ін.

Присутність промотора, однак, не обов'язкова для індукції пухлини. Він необхідний тільки в разі дії так званого неповного канцерогену або повного канцерогену, але використовуваного в таких низьких дозах, які зазвичай не викликають пухлини. Повний канцероген, який діє на тканини в досить високих дозах, має як ініціюючу, так і активуючу дію. Неповними канцерогенами вважаються ті речовини, у яких бластомогенні властивості проявляються тільки після дії промоційного агента. На відміну від ініціюючих агентів ефект промоторів може бути зворотним, особливо на ранніх стадіях формування пухлини. Протягом промоції ініційована клітина набуває фенотипічні властивості трансформованої клітини в результаті змін генної експресії (епігенетичні механізми). Однак для індукції пухлини необхідний тривалий і безперервний вплив промотора. Отже, промотори можуть представляти таку ж небезпеку для індукції пухлин, як і повні канцерогени. Наприклад, промотор н-додекан може посилювати канцерогенність бензпірену в 1000 разів. Фаза промоції на відміну від стадії ініціації оборотна, принаймні, на ранньому етапі неопластичного процесу.

На III стадії (**стадії прогресії пухлини**) йде природний відбір найсильніших клонів – клональна селекція.

Класифікація пухлин за системою TNM

Дана класифікація використовує числове позначення різних категорій для позначення поширення пухлини, а також наявності або відсутності локальних і віддалених метастазів. Класифікація TNM була розроблена Р. Деноїх (Франція) в період з 1943 по 1952 рр. і заснована на принципі анатомічного поширення пухлинного процесу:

T (tumor) – поширення первинної пухлини,

N (nodulus) – стан регіонарних ЛВ,

M (metastasis) – характеристика віддалених лімфогенних або гематогенних метастазів.

ВЗАЄМОВІДНОСИНИ ПУХЛИНИ І ОРГАНІЗМУ

Різноманітні і суперечливі взаємини злоякісної пухлини і організму являють собою приклад єдності протилежностей. З одного боку, пухлина змушує організм, слугуючий їй зовнішнім середовищем, створювати необхідні умови для її розвитку, а з іншого – організм здатний з більшим чи меншим успіхом протидіяти цьому розвитку. Нарешті, для сформованого злоякісного новоутворення організм стає об'єктом його згубної системної дії, тобто тут повною мірою виявляються їх антагоністичні стосунки.

Вплив організму на пухлину. Протипухлинна резистентність організму

Механізми протипухлинного захисту організму функціонують на всіх етапах розвитку пухлинного процесу. У свою чергу, пухлина досить успішно захищається від дії протипухлинних механізмів організму шляхом ізоляції клітин від їх впливу, а також порушенням роботи самих цих механізмів, і в першу чергу, імунних. Багато дослідників пов'язують початок розвитку пухлинного процесу з порушеннями механізмів протипухлинної резистентності організму. Підтвердженням цьому є більш частий розвиток пухлин у людини при спадкових імунodefіцитах.

Механізми протипухлинної резистентності підрозділяються на наступні групи:

1. Анतिकанцерогенні механізми спрямовані на захист організму від дії канцерогенних факторів. Так, наприклад, ефект різних видів іонізуючого випромінювання, що супроводжується посиленням утворення згубних для клітини вільних радикалів O_2 , тканини організму усувають різними антиоксидантами. Виявлено активація ряду ферментів (наприклад, в печінці) і антиоксидантів при попаданні в організм хімічних канцерогенів з метою запобігання утворенню активного їх метаболіту і/або прискорення знешкодження самого бластомогенного фактору. Біологічні канцерогенні агенти, зокрема онкогенні віруси, можуть бути інгібовані специфічними противірусними Ат і інтерфероном. Натуральні кілери знищують комплекс «вірус + клітина» шляхом продукції активних форм кисню, H_2O_2 , лізосомальних ферментів, протеаз і фосфоліпаз. Крім того, інактивація канцерогенів здійснюється за рахунок їх виведення з організму нирками (в складі сечі), печінкою (в складі жовчі), кишечником (в складі калу), потовими залозами (у складі поту).

2. Антимутаційні механізми спрямовані на запобігання трансформації нормальних клітин в пухлинні, це вимагає пригнічення активності онкогенів.

На етапі виникнення онкогенов клітина активує антионкогенні механізми (супресорні гени). Генетичний фонд клітини захищений потужним ферментним апаратом, що забезпечує відновлення (репарацію) ДНК. За допомогою ендо- та екзонуклеаз, лужних фосфатаз і ДНК-полімерази клітини вирізують змінені нуклеотиди і за рахунок відповідних комплементарних ділянок другої нитки ДНК (якщо вона не пошкоджена) відтворюють вихідну, генетично запрограмовану нуклеотидну послідовність пошкодженої нитки. Особливо важлива в цих механізмах роль гена-супресора клітинного ділення (антионкогена) *p53*. Практично всі відомі канцерогени індукують в клітинах репаративний синтез ДНК.

3. Антицелюлярні механізми спрямовані на виявлення та знищення ПК, що вже виникли. При появі ПК включаються як неімунні, так й імунні механізми, які спрямовані на знищення або попередження їх розмноження. Захист господаря включає механізми розпізнавання та елімінації мутантних, трансформованих і пухлинних клітин ефекторами системи вродженої неспецифічної резистентності і специфічного протипухлинного імунітету в разі антигенних пухлин.

Неспецифічне розпізнавання пухлинних клітин ефекторами неспецифічної резистентності і пригнічення їх росту пов'язані з комплексом міжклітинних взаємодій та індукцією мережі різних цитокінів, що створюється при кооперації дендритних клітин, активованих макрофагів, НК-клітин, нейтрофілів і пухлинних клітин. Перевагою системи неспецифічної резистентності у порівнянні зі специфічним протипухлинним імунітетом є її постійна готовність розпізнавати поодинокі ПК незалежно від того, експресують вони специфічні пухлинні Аг чи ні. Найбільш ефективний контроль вродженої резистентності над виникненням первинних пухлин може здійснюватися на початку латентного періоду, коли число ПК невелике, а їх еволюційні генетичні зміни, як правило, мінімальні. У цей час лише деякі трансформовані клітини можуть «вислизнути» від ефективного розпізнавання та елімінації і почати розмножуватися. Однак при прогресії пухлини з подальшим природним відбором більш життєздатних клітин останні набувають вторинні фенотипові властивості, які роблять їх резистентними до цитотоксичної активності ефекторів системи вродженої резистентності. Наприклад, ПК адсорбують на своїй поверхні фібриноген, який швидко перетворюється у фібрин. Фібринова плівка захищає ці клітини від протипухлинних факторів організму. При цьому серед неімунних механізмів резистентності організму слід виділити лаброцитарний ефект, який пов'язаний зі здатністю тучних клітин (тканинних макрофагів) продукувати гепарин, що перешкоджає утворенню захисної фібрин-плівки на поверхні ПК. Ізоляції ПК від факторів неспецифічної резистентності служать редукція мікрокровотоку в тканини пухлини, вислизування їх від впливів глюкокортикоїдів, що пригнічують процес проліферації (це відбувається, наприклад, через зменшення кількості рецепторів для гормонів на мембрані ПК).

Специфічний протипухлинний імунітет формується на пізніх стадіях пухлинного росту і малоактивний. Слабка антигенність пухлин (за рахунок антигенної дивергенції, антигенної реверсії і антигенного спрощення пухлинних клітин), розвиток імунодефіцитного стану в організмі є основними факторами, що забезпечують неефективність протипухлинного імунітету. Поява імунодефіциту в процесі розвитку пухлини може бути пов'язана з ендокринно-обмінними порушеннями в організмі і, зокрема, зі збільшенням продукції кортикостероїдів. Їх дія призводить до пригнічення

імунної системи, а проявляється це в пригніченні лімфопроліферації і утворення Ат. Порушення імунної системи вважається одним з важливих факторів і умов у виникненні, розвитку і прогресії пухлинного процесу.

Вплив пухлини на організм

Паранеопластичні синдроми – це сукупність ознак (симптомів), що виникають при виявленні пухлини, які супроводжують її протягом десятиліть і зникають після видалення новоутворення. Їх підрозділяють на шкірні, неврологічні, психоневрологічні, параендокринні, метаболічні (з розвитком ракової кахексії), гематологічні, судинні, ниркові, кісткові, імунодепресивні (з підвищеною схильністю до інфекційних захворювань) та ін.

Ракова кахексія. Термін «кахексія» (від грец. *kakos* - поганий і *hexis* - стан) позначає стан загального виснаження організму, втрати маси тіла за рахунок м'язової і жирової тканини і зустрічається при різних захворюваннях. У онкологічних хворих кахексія характеризується анорексією, відразою до їжі, зниженням маси тіла, анемією, м'язовою слабкістю, при цьому спостерігається інтенсивний розпад жирів і білків в організмі, в результаті чого настає смерть.

ЛІКУВАННЯ ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Більшість трансформованих клітин розпізнаються і усуваються імунною системою. Ослаблення захисних сил організму тягне за собою швидкий розвиток пухлини. Можна намагатися загальмувати зростання пухлини методами фізіо- або хіміотерапії. З цією метою використовують **рентгенівське опромінення**, яке завдяки мутагенній дії блокує розмноження клітин. Ще більше застосування отримало припинення пухлинного росту за допомогою **хіміотерапії**. Що застосовуються для цих цілей речовини носять назву **цитостатиків**. На жаль, як опромінення, так і хіміотерапія – методи недостатньо виборчі, тобто при такому впливі на організм пошкоджуються і нормальні клітини, внаслідок чого часто спостерігаються побічні ефекти.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ САМОПІДГОТОВКИ

Тестові завдання

1. Вкажіть стани підвищеного онкологічного ризику:

1. гострі запальні процеси
2. хронічні запальні процеси
3. старіння
4. опромінення організму
5. імунодефіцитні стани
6. БЦЖ-вакцинація

Відповідь _____

2. Вкажіть фактори активації клітинних онкогенів:

1. делеція хромосом
2. транслокація ділянки хромосоми
3. включення в геном вірусної ДНК
4. зміна активності ферментів β-окислення жирних кислот
5. подвоєння кількості ядерної ДНК при мітозі

Відповідь _____

3. Які з перерахованих ендогенних речовин можуть надавати канцерогенну дію?

1. Надлишок молочної кислоти
2. IgD

3. С3а фракція комплементу

4. Індол
5. Продукти ПОЛ
6. Вільні радикали

Відповідь _____

4. Які риси характеризують пухлинну прогресію?

1. Наростаюча анаплазія клітин
2. Втрата автономності
3. Інвазивність
4. Інфільтративний зріст
5. Посилення процесів кінцевого диференціювання клітин
6. Посилення антигенної стимуляції організму пухлинними клітинами
7. Втрата здатності давати метастази

Відповідь _____

5. Вкажіть особливості злоякісних пухлин:

1. анаплазія
2. рецидивування
3. експансивне зростання
4. інфільтративне зростання

5. низький ступінь структурного та функціонального диференціювання клітин
6. прискорення дозрівання клітин
7. високий ступінь пухлинної прогресії
8. метастазування

Відповідь _____

6. Вкажіть прояви атипізму злоякісних пухлин:

1. метастазування
2. рецидивування
3. інвазивне зростання
4. експансивне зростання
5. зменшення проліферативного пулу пухлинних клітин
6. гальмування або блок дозрівання клітин
7. утворення блокуючих антитіл
8. різке ослаблення контактного гальмування клітин

Відповідь _____

7. Які зміни обміну речовин характерні для злоякісних пухлин?

1. Посилення захоплення глюкози
2. Ослаблення анаеробного гліколізу
3. Активація та якісні зміни синтезу білків
4. Посилення захоплення холестерину і вищих жирних кислот
5. Гіпогідратація пухлинної тканини
6. Відсутність якісних змін білкового обміну
7. активація обміну нуклеїнових кислот

Відповідь _____

8. Які характерні зміни в системі імунітету при злоякісних пухлинах?

1. Посилення фагоцитарної активності лейкоцитів
2. Посилення розмноження Т-кілерів

3. Утворення блокуючих антитіл
4. Розвиток імунної толерантності до антигенів пухлини
5. Імунодепресія
6. Збільшення утворення Т-супресорів

Відповідь _____

9. Які фактори сприяють метастазуванню пухлинних клітин?

1. Високий рівень контактного гальмування
2. Продукція пухлинними клітинами колагенази IV-го типу
3. Посилення сил зчеплення між клітинами пухлини
4. Зниження вмісту Ca^{2+} і сіалових кислот в мембрані цитоплазми
5. Посилення експресії молекул HLA-комплексу
6. «Запозичення» плазміну макрофагів клітинами пухлини

Відповідь _____

10. Вкажіть можливі причини рецидивування пухлин:

1. пригнічення факторів місцевого імунітету
2. Низька активність антицелюлярних механізмів протипухлинної захисту організму
3. Збереження життєздатних клітин пухлини після її видалення або руйнування
4. Проникнення фрагмента ДНК пухлинної клітини, що містить активний онкоген, в геном нормальної клітини
5. Проникнення фрагмента «пухлинної» РНК в нормальну клітку

Відповідь _____

Тестові завдання Крок-1

1. Жінка 67 років страждає на рак шлунка з метастазами в печінку. Яка особливість пухлинних клітин обумовлює їх здатність до метастазування?

- A. Біохімічний атипізм
 - B. Швидкий ріст
 - C. Автономність
 - D. Антигенна анаплазія
 - E. Інфільтративний ріст
2. У хворого виявлено злоякісне новоу-

творення язика. Які особливості цієї пухлини, які дозволяють віднести її до злоякісної?

- A. Експансивний характер зростання
 - B. Анаплазія
 - C. Позитивний ефект Пастера
 - D. Збільшення кількості мітотичних клітин
 - E. Інфільтративний характер зростання
3. Відсутність в пухлинних клітинах ліміту Хейфліка було відкрито при дослідженні поділу клітин в культурі тканини. Який ек-

периментальний метод вивчення пухлин був застосований?

- А. Трансплантації
- В. Індукція радіацією
- С. Експлантації
- Д. Індукція хімічними канцерогенами
- Е. Індукція вірусами

4. У хворого при операції виявили пухлину шлунка в первинному вогнищі малігнізації (в межах СО). Метастази у ЛВ і віддалені метастази відсутні. Який етап розвитку патогенезу пухлини є в даному випадку?

- А. Ініціації
- В. Трансформації
- С. Промоції
- Д. -
- Е. Імунного пригнічення пухлини

5. У хворого з лейкозом різко збільшилася кількість бластних клітин в крові, з'явилися лейкемоїдні інфільтрати в печінці. Зазначені зміни зумовлені переходом моноклонової стадії захворювання в поліклонову. Якій стадії канцерогенезу відповідають ці зміни?

- А. Прогресії
- В. Ініціації
- С. Трансформації
- Д. Промоції
- Е. Латентної

6. У хворого на хронічний мієлолейкоз виникли ознаки виразково-некротичного стоматиту. При біопсії СО виявлені лейкозні клітини. З якою ланкою патогенезу пухлини пов'язане ураження ротової порожнини?

- А. Пухлинна прогресія
- В. Мутаційний механізм трансформації
- С. Епігеномний механізм трансформації
- Д. Промоція
- Е. Ініціація

7. У хворого при операції виявили пухлину шлунка з проростанням слизової, підслизової і серозної оболонок. Виявлені метастази в перігастральні лімфовузли, віддалені метастази відсутні. Визначено 3 стадія (Т3, N1, M0) розвитку пухлини. Який етап розвитку патогенезу пухлини є в даному випадку?

- А. Пухлинної прогресії
- В. Промоції
- С. Перетворення протоонкогена в онкоген
- Д. Утворення онкобілків
- Е. Трансформації

8. Встановлено, що при розвитку гепа-

томи в ній часто припиняється синтез жовчних кислот. Про який вид анаплазії це свідчить?

- А. Функціональної
- В. Енергетичної
- С. Морфологічної
- Д. Біохімічної
- Е. Фізико-хімічної

9. Установлено, що при розвитку пухлини легенів, в ній може відбуватися синтез глюкокортикоїдів. Який варіант пухлинної атиpii спостерігається в даному випадку?

- А. Енергетична
- В. Функціональна
- С. Морфологічна
- Д. Біохімічна
- Е. Фізико-хімічна

10. Епідеміологічне дослідження поширення пухлин виявило високу кореляцію розвитку пухлин легенів з тютюнопалінням. З дією якого хімічного канцерогену найбільш ймовірно виникнення даного виду патології?

- А. Ортоаміноазотолуола
- В. Афлатоксину
- С. Метилхолантрен
- Д. 3,4-бензпірену
- Е. Діетілнітрозаміну

11. Чоловік 58 років страждає на рак сечового міхура. У процесі трудової діяльності мав контакт з канцерогенними речовинами. Дія якого з нижче перерахованих канцерогенів найбільш ймовірна в даному випадку?

- А. 20-метилхолантрен
- В. β -нафтиламін
- С. Бензпірен
- Д. Диметіламіноазобензолу
- Е. Ортоаміноазотолуол

12. Проводиться медичний огляд працівників цеху з виробництва анілінових барвників. Наявність пухлини якої локалізації може бути розцінено як професійне захворювання внаслідок контакту з бета-нафтиламином?

- А. Стравоходу
- В. Печінки
- С. Нирок
- Д. Сечового міхура
- Е. Легень

13. Клінічне обстеження хворого дозволило встановити попередній діагноз: рак печінки. Наявність якого білка в сироватці крові дозволить підтвердити діагноз?

- А. Пропердіну

- В. Парапротеїну
- С. Альфа-фетопроїну
- Д. С-реактивного білка
- Е. Гаммаглобулінів

14. У хворого із злоякісною пухлиною легенів згодом визначалося новоутворення іншої локалізації. Наслідком якого процесу буде це явище?

- А. Експансивного зростання
- В. Інфільтративного росту
- С. Метастазування
- Д. Анаплазії
- Е. Метаплазії

15. Хворий звернувся зі скаргами на болі щемливого характеру на верхньому піднебінні, утруднене ковтання. Останнім часом з'явилася загальна слабкість, втратив у вазі. При обстеженні було діагностовано рак слизової оболонки рота з метастазами в лімфову-

зли. Який механізм розвитку кахексії у даного хворого?

- А. Порушення шлункової секреції
- В. Порушення трофічної функції НС
- С. Порушення функції ендокринної системи
- Д. Посилення глюконеогенезу
- Е. Зниження пластичних і енергетичних резервів

16. Жінці встановлено діагноз: ерозія шийки матки, яка є передпухлинною патологією. Який захисний механізм може попередити розвиток пухлини?

- А. Збільшення природних кілерів (NK-клітин)
- В. Високодозна імунологічна толерантність
- С. Збільшення активності лізосомальних ферментів
- Д. Спрощення антигенного складу тканин
- Е. Низькодозна імунологічна толерантність

Ф.І.П. студента	Дата	Оцінка	Підпис викладача

Тема: ГІПОКСІЯ

Актуальність теми. Гіпоксія або кисневе голодування – типовий патологічний процес, який виникає при різних захворюваннях і в значній мірі впливає на їх розвиток і завершення. Життя людини від його народження і до смерті супроводжується явищами гіпоксії, тому не випадково вивчення гіпоксичних станів здавна привертало до себе увагу багатьох дослідників.

Внаслідок того, що кисневе голодування спостерігається при багатьох захворюваннях, то і в комплексі патогенетичної терапії необхідно вживати антигіпоксичні заходи, а це вимагає знання основних зовнішніх проявів кисневого голодування, сутності процесів, які лежать в основі гіпоксії, механізмів їх розвитку і перебігу.

Загальна мета – вміти охарактеризувати гіпоксію як типовий патологічний процес, оцінювати функціональні розлади в організмі, пояснити основні механізми пошкодження та компенсації при кисневому голодуванні для того, щоб виробити вміння застосовувати симптоматичне і патогенетичне лікування даної патології на кафедрах клінічного профілю.

Для цього необхідно уміти (конкретні цілі):

1. Інтерпретувати поняття «гіпоксія», «гіпоксемія», вміти класифікувати кисневе голодування за етіологією і патогенезом.
2. Виявляти основні прояви гіпоксії і визначати, які реакції носять власне-патологічний, а які захисно-приспосувальний характер, пояснювати механізми їх виникнення з метою обґрунтування симптоматичної і патогенетичної терапії гіпоксичних станів.

Необхідні для реалізації цілей навчання базисні знання-навички.

Вміти:

1. Охарактеризувати легеневу вентиляцію, пояснити механізм її зміни відповідно до змін газового складу крові (каф. фізіології).
2. Інтерпретувати кисневу ємкість крові (каф. фізіології).
3. Оцінювати дані результатів дослідження частоти дихання і результатів спектрометричного аналізу крові на вміст метгемоглобіну (каф. фізіології, каф. біохімії).

ЗАПИТАННЯ ДО ЗАНЯТТЯ

1. Поняття «гіпоксемія», «гіпоксія».
2. Класифікація кисневого голодування за етіологією і патогенезом.
3. Сутність і механізми розвитку функціональних розладів в організмі при кисневому голодуванні.
4. Головні патогенетичні механізми розвитку кожної форми кисневого голодування.
5. Компенсаторні механізми, які перешкоджають розвитку кисневого голодування.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ЗАНЯТТЯ

Назва експерименту: вивчення гіпоксичної гіпоксії, за умови дії на організм зниженого атмосферного тиску.

Об'єкт експерименту: біла миша.

Обладнання: відсмоктуєючий повітряний насос, товстостінний скляний ковпак з підставкою до нього, манометр, вакуумна замазка, таблиця, за допомогою якої проводиться перерахунок показань манометра на висоту підйому.

Постановка експерименту. Помістити тварину під скляний ковпак. Вивчити початковий стан тварини (поведінка, реакція на звуковий подразник, забарвлення шкіри, глибина дихання і кількість дихальних рухів за хвилину). Поступово знижуючи тиск під ковпаком, спостерігати за змінами стану тварини при різних ступенях розрідження повітря. У момент появи перших судомних рухів почати поступово впускати повітря і спостерігати за відновленням функцій організму.

Замалювати схему установки.

Отримані результати занести в таблицю.

[illegible]

ВИСНОВКИ:

Причина спостережуваних явищ _____

Умови, що сприяють гіпоксичній гіпоксії

Механізми розвитку гіпоксичної гіпоксії

[illegible]

ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

ГІПОКСІЯ

Термін «гіпоксія, (hypoxia)» етимологічно і змістовно трактують двояко. В одних випадках за основу беруть термінологічний елемент *oxy* як той, що відноситься до кисню - *oxygenium* (кисень). У такому трактуванні термін «гіпоксія» визначають наступним чином:

Гіпоксія – стан, що виникає в результаті недостатнього забезпечення тканин організму O_2 і/або порушення його засвоєння в ході біологічного окислення.

Синонімами поняття «гіпоксія» в такому трактуванні є «кисневе голодування» і «киснева недостатність».

В інших випадках термінологічний елемент *oxy* трактують як відношення до окислення (від англ. *oxydation* – окислення). У цьому варіанті термін «гіпоксія» застосовують у більш широкому сенсі:

Гіпоксія – типовий патологічний процес, що розвивається в результаті недостатності біологічного окислення, що приводить до порушення енергетичного забезпечення функцій і пластичних процесів в організмі.

Таке трактування терміна «гіпоксія» означає абсолютну або відносну недостатність рівня реального енергозабезпечення в порівнянні з рівнем функціональної активності та інтенсивності пластичних процесів в органі, тканині, організмі. Цей стан призводить до порушення життєдіяльності організму в цілому, розладів функцій органів і тканин. Морфологічні зміни в них мають різний масштаб і ступінь, аж до загибелі клітин і деструкції позаклітинних структур.

Гіпоксія (в будь-якому варіанті трактування) нерідко поєднується з **гіпоксемією**.

Гіпоксемія - (*hypoxaemia*; грец. *hypo* - нижче, лат. *oxygenium* - кисень, грец. *haema* - кров) - зменшення в порівнянні з належним рівнем напруги і вмісту O_2 в крові.

У зв'язку з **розробкою проблеми гіпоксії** в експерименті (наприклад, при роботі з препаратами ізольованих органів, фрагментів тканин або клітин) створюють умови **аноксії** – відсутність O_2 і, як правило, припинення процесів біологічного окислення або **аноксемії** – відсутність O_2 в крові, яка застосовується для перфузії окремих органів, тканин, клітин або субклітинних структур. У цілісному живому організмі формування цих станів неможливе.

Гіперкапія (*hypercapnia*; грец. *hyper* - понад, *carpos* - дим) – підвищення напруги CO_2 в артеріальній крові ($PaCO_2$) вище 50 мм рт.ст.

Гіпокапія (*hypocapnia*; грец. *hypo* - нижче, грец. *carpos* - дим) – зниження $PaCO_2$ нижче за 40 мм рт.ст.

Гіпоксичні стани класифікують з урахуванням різних критеріїв: етіології, вираженості розладів, швидкості розвитку і тривалості гіпоксії та ін.

Класифікація гіпоксії

За етіологією:

- ❖ Екзогенна або гіпоксична (нормо- і гіпобарична гіпоксія).
- ❖ Ендогенна: дихальна (респіраторна);
 - гемічна (кров'яна);
 - циркуляторна;
 - тканинна (гістотоксична);
 - перевантажувальна;

За поширеністю (тільки для циркуляторної гіпоксії)

- ❖ Загальна
- ❖ Місцева

За ступенем важкості:

- ❖ прихована (виявляється тільки при навантаженні),
- ❖ компенсована – гіпоксії в стані спокою немає за рахунок напруги систем доставки O_2 ,
- ❖ виражена – з явищами декомпенсації (в спокої – недостатність O_2 в тканинах),
- ❖ некомпенсована – виражені порушення обмінних процесів з явищами інтоксикації,
- ❖ термінальна – необоротна.

За критерієм вираженості розладів життєдіяльності організму:

- ❖ легка,
- ❖ середня (помірна),
- ❖ важка,
- ❖ критична (небезпечна для життя, летальна).

За критеріями швидкості виникнення і тривалості гіпоксичного стану:

- ❖ Блискавична (найгостріша). Розвивається протягом декількох секунд. Через кілька десятків секунд після дії причини гіпоксії виявляється важкий стан пацієнта, нерідко служить причиною його смерті.
- ❖ Гостра. Розвивається через кілька хвилин після впливу причини гіпоксії (наприклад, в результаті гострої крововтрати або гострої дихальної недостатності).
- ❖ Підгостра. Формується протягом декількох годин (але в межах першої доби): попадання в організм метгемоглобіноутворювачів (нітратів, окислів азоту, бензолу), венозна крововтрата, повільно наростаюча дихальна або серцева недостатність.
- ❖ Хронічна гіпоксія. Розвивається і/або триває більше ніж декілька діб (тижні, місяці, роки), наприклад, при хронічній анемії, серцевої або дихальної недостатності.

Екзогенний тип гіпоксії

До екзогенного типу гіпоксії відносять нормо- і гіпобаричну гіпоксію. Причина її розвитку: зменшення парціального тиску кисню (pO_2) у повітрі, що надходить в організм.

- При нормальному барометричному тиску говорять про нормобаричну екзогенну гіпоксію.
- При зниженні барометричного тиску екзогенну гіпоксію називають гіпобаричною.

Нормобарична екзогенна гіпоксія. Причини: обмеження надходження в організм O_2 з повітрям при нормальному барометричному тиску. Такі умови спостерігаються при:

- ✓ Знаходженні людей в невеликому і/або погано вентильованому просторі (приміщенні, шахті, колодязі, ліфті).
- ✓ Порушеннях регенерації повітря і/або подачі кисневої суміші для дихання в літальних і глибинних апаратах, автономних костюмах (льотчиків, водолазів, рятувальників, пожежників).
- ✓ Недотриманні методики ШВЛ.

Гіпобарична екзогенна гіпоксія. Причини: зниження барометричного тиску при підйомі на висоту (понад 3000-3500 м, де pO_2 повітря знижено приблизно до 100 мм рт.ст.) або в барокамері. У цих умовах можливий розвиток або гірської, або висотної, або декомпресійної хвороби.

- ✓ *Гірська хвороба* спостерігається при підйомі в гори, де організм піддається впливу не тільки пониженого вмісту O_2 в повітрі і зниженого барометричного тиску, але також більш-менш вираженими фізичним навантаженням, охолодженням, підвищеної інсоляції та інших факторів середньо- і високогір'я.
- ✓ *Висотна хвороба* розвивається у людей, піднятих на велику висоту в відкритих літальних апаратах, на кріслах-підйомниках, а також при зниженні тиску в барокамері. У цих випадках на організм діють в основному знижені pO_2 у вдихуваному повітрі і барометричний тиск.
- ✓ *Декомпресійна хвороба* спостерігається при різкому зниженні барометричного тиску (наприклад, в результаті розгерметизації літальних апаратів на висоті понад 10000-11000 м). При цьому формується небезпечний для життя стан, що відрізняється від гірської і висотної хвороби гострим або навіть блискавичним перебігом.

До основних ланок патогенезу екзогенної гіпоксії (незалежно від її причини) відносяться артеріальна гіпоксемія, гіпокапнія, газовий алкалоз, який змінюється ацидозом; артеріальна гіпотензія, що поєднується з гіпоперфузією органів і тканин.

- *Артеріальна гіпоксемія* – ініціальна і головна ланка екзогенної гіпоксії. Гіпоксемія веде до зменшення насичення киснем Нb, загального вмісту O₂ в крові і як наслідок – до порушень газообміну і метаболізму у тканинах.
- *Гіпокапнія* (виникає в результаті компенсаторної гіпервентиляції легенів).
- *Газовий алкалоз* (є результатом гіпокапнії).

Разом з тим слід пам'ятати, що при наявності у повітрі, який вдихається, високого вмісту CO₂ екзогенна гіпоксемія може поєднуватися з гіперкапнією і ацидозом. Помірна гіперкапнія (на відміну від гіпокапнії) не поглиблює впливів екзогенної гіпоксії, а навпаки, сприяє збільшенню кровообігу в судинах мозку і серця. Однак значне збільшення pCO₂ в крові призводить до ацидозу, дисбалансу іонів у клітинах і біологічних рідинах, гіпоксемії, зниженню спорідненості Нb до O₂.

Зниження системного АТ, яке поєднується з гіпоперфузією тканин, значною мірою є наслідком гіпокапнії. CO₂ відноситься до числа основних факторів регуляції тонусу судин мозку. Значне зниження PaCO₂ є сигналом до звуження просвіту артеріол мозку, серця і зменшення їх кровопостачання. Ці зміни спричиняють істотні розлади життєдіяльності організму, включаючи розвиток непритомності і коронарної недостатності. Паралельно із зазначеними відхиленнями виявляються порушення іонного балансу (гіпернатріємія, гіпокаліємія і гіпокальціємія) як у клітинах, так і в біологічних рідинах: міжклітинній, плазмі крові, лімфі, лікворі.

Ендогенний тип гіпоксії

Ендогенні гіпоксичні стани в більшості випадків є результатом патологічних процесів і хвороб, що призводять до недостатнього транспорту до органів O₂, субстратів обміну речовин і/або використання їх тканинами. Гіпоксія різного ступеня і тривалості може також розвинути в результаті різкого збільшення потреби організму в енергії в зв'язку зі значно збільшеними навантаженнями (при різкому підвищенні фізичного навантаження). При цьому навіть максимальна активність кисеньотransпортуючих і енергопродукуючих систем не здатна ліквідувати енергодефіциту.

Дихальна (респіраторна) гіпоксія

Причина: недостатність газообміну в легенях – дихальна недостатність (ДН).

Патогенез. Розвиток ДН може бути обумовлений 1) альвеолярною гіповентиляцією, 2) зниженою перфузією кров'ю легень, 3) порушенням дифузії O₂ через аерогематичний бар'єр, 4) дисоціацією вентиляційно-перфузійного співвідношення. Незалежно від походження дихальної гіпоксії ініціальним патогенетичним ланкою є артеріальна гіпоксемія, зазвичай поєднується з гіперкапнією і ацидозом.

1. Альвеолярна гіповентиляція характеризується тим, що обсяг вентиляції легенів за одиницю часу нижчий за потреби організму в газообміні за той же самий час. Такий стан є результатом порушення біомеханічних властивостей дихального апарату і розладів регуляції вентиляції легенів.

Порушення біомеханіки дихання можуть бути обструктивними і рестриктивними.

- ✓ Причини порушень обструктивного типу: набряк стінок бронхів і бронхіол, пухлини, сторонні тіла в просвіті дихальних шляхів.
- ✓ Причини порушень рестриктивного типу (внаслідок зниження еластичних властивостей легень і їх розтяжності): великі пневмонії, ателектази, набряк і пневмосклероз легенів, пневмо- або гемоторакс, ригідність кістково-хрящового апарату грудної клітини, значний обсяг ексудату в плевральній порожнині.

Розлади механізмів регуляції дихання. Причини: пряма дія факторів на нейрони дихального центру (ДЦ) (крововилив, пухлина, набряк, запалення в довгастому мозку або області моста) і рефлекторні впливи у вигляді:

- ✓ дефіциту аферентації, яка збуджує нейрони ДЦ (наприклад, при отруєнні наркотиками);
- ✓ надлишку збудливої імпульсації, що приводить до частого поверхневого дихання (наприклад, при стресі, неврозах, енцефалітах);
- ✓ надлишку гальмівної аферентації (наприклад, при подразненні СО носових ходів і трахеї хімічними речовинами або механічно, при гострих трахеїтах і бронхітах).

2. Зниження перфузії легень кров'ю. Причини:

- ✓ Зменшення ОЦК (гіповолемія).
- ✓ Недостатність скорочувальної функції серця.
- ✓ Збільшення опору току крові в судинному руслі легень (пре- і/або посткапілярна гіпертензія).
- ✓ Підвищення тиску повітря в альвеолах і/або дихальних шляхах.
- ✓ Відкриття артеріовенозних анастомозів і скидання крові по внутрішньо- і позалегеновим шунтам справа наліво, минаючи капіляри альвеол.

3. *Порушення дифузії O₂ через аерогематичний бар'єр.* Причини:

- ✓ Потовщення і/або ущільнення компонентів альвеолокапілярної мембрани. Це веде до більш-менш вираженого альвеолокапілярного роз'єднання газового середовища альвеол і крові капілярів. Такий феномен спостерігається при інтерстиціальному набряку легенів, дифузному фіброзі інтерстицію легень (наприклад, при фіброзуючому альвеоліті), пневмоконіозах (станах, що характеризуються осередковою і дифузійною гіперпродукцією СТ в легенях, наприклад при силікозі, асбестозі, саркоїдозі).

4. *Дисоціація вентиляційно-перфузійного співвідношення.* Причини:

- ✓ Порушення прохідності бронхів і/або бронхіол.
- ✓ Зниження розтяжності альвеол.
- ✓ Локальне зниження кровотоку в легенях.

Такі зміни спостерігаються, наприклад, при бронхоспазмі і пневмосклерозі різного генезу, емфіземі легенів, емболії або тромбозі гілок їх судинного русла. Це призводить до того, що якісь регіони легень нормально вентилюються, але недостатньо перфузуються кров'ю, якісь, навпаки, добре кровопостачаються, але недостатньо вентилюються. У зв'язку з цим у крові, що відтікає від легень, виявляється гіпоксемія.

Зміни газового складу і рН крові при дихальному типі гіпоксії:

- Зниження PaO_2 і PvO_2 (артеріальна і венозна гіпоксемія).
- Як правило, збільшення $PaCO_2$ (гіперкапінія).
- Ацидоз (на ранньому етапі гострої ДН – газовий, а потім і негазовий).
- Зниження показників SaO_2 і SvO_2 (насичення Hb відповідно артеріальної і венозної крові).

Гемічна (кров'яна) гіпоксія

Причина: зниження ефективної кисневої ємності крові і її транспортуючої O₂ функції.

Hb є оптимальним переносником O₂. Транспорт O₂ від легенів до тканин майже повністю здійснюється за участю Hb. Найбільша кількість O₂, яку здатний переносити Hb, дорівнює 1,39 мл газоподібного O₂ на 1 г Hb. Реально транспортна здатність Hb визначається кількістю O₂, пов'язаного з Hb, і кількістю O₂, відданого тканинам. При насиченні Hb киснем в середньому на 96% киснева ємність артеріальної крові (VaO_2) досягає приблизно 20% (об'ємних). У венозної крові цей показник наближається до 14% (об'ємних). Отже, артеріовенозна різниця по O₂ становить 6%.

Патогенез. Головними ланками механізму зниження кисневої ємності крові є 1) зменшення вмісту Hb в одиниці об'єму крові (і в організмі в цілому) та 2) порушення транспортних властивостей Hb. У цілому гемічний тип гіпоксії характеризується зниженням здатності Hb еритроцитів зв'язувати O₂ (в капілярах легенів), транспортувати і віддавати оптимальну кількість його у тканинах. При цьому реальна киснева ємність крові може знижуватися до 5-10% (об'ємних).

1. Зменшення вмісту Hb в одиниці об'єму крові. Призведе до гіпоксії зменшення вмісту Hb в одиниці об'єму крові та організмі в цілому, яке спостерігається при:

- ✓ вельми істотному зменшенні числа еритроцитів і/або
- ✓ зниженні вмісту Hb (іноді до 40-60 г/л), тобто при виражених анеміях.

2. Порушення транспортних властивостей Hb обумовлені зміною його здатності до оксигенації в крові капілярів альвеол і дезоксигенації в капілярах тканин. Ці зміни (гемоглобінопатії) можуть бути успадкованими або набутими.

- ✓ Спадкові гемоглобінопатії. Причиною успадкованого зниження властивості Hb транспортувати O₂ до тканин найчастіше є мутації генів, що супроводжуються порушенням амінокислотного складу глобінів. Існує безліч спадкових гемоглобінопатій (не менше 700 алелей глобінів).

- ✓ Набуті гемоглобінопатії. Найчастіша їх причина – підвищений вміст в крові метгемоглобіноутворювачів (MetГУ), окису вуглецю, карбіламінгемоглобіну, нітроксигемоглобіну.

MetГУ – група речовин, що обумовлюють перехід іона заліза з закисної форми (Fe^{2+}) в окисну (Fe^{3+}). Остання форма зазвичай знаходиться в зв'язку з OH^- . До MetГУ відносяться нітрати, нітрити, хінони, з'єднання хлорнуватистої кислоти, деякі лікарські засоби (сульфаніаміди, фенацетин, амідопірин), ендogenousні перекисні сполуки. Утворення метгемоглобіну (MetHb) – оборотний процес. Усунення MetГУ з організму супроводжується переходом заліза Hb в закисної форму. МК, що бере участь в цьому процесі, дегідратуються у ПВК. MetHb не здатний переносити O_2 . У зв'язку з цим киснева ємність крові знижується. З огляду на, те що MetHb має темно-коричнє забарвлення, кров і тканини організму також набувають відповідний відтінок.

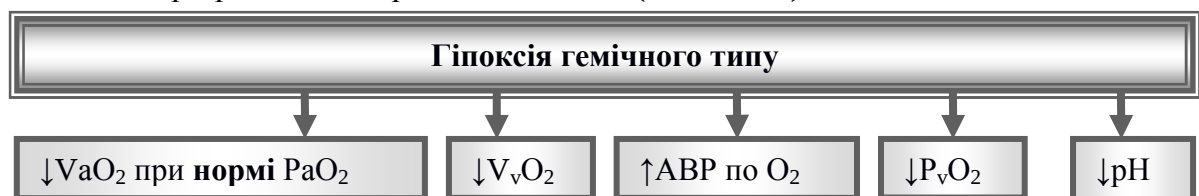
Окис вуглецю (CO) має високу спорідненість (майже в 300 разів більше в порівнянні з O_2) до Hb. Окис вуглецю міститься у високій концентрації у вихлопних газах двигунів внутрішнього згоряння, що працюють на бензині або гасі, в побутовому газі, у складі багатьох газів, що утворюються в ливарному виробництві, при випалюванні цегли, при отриманні ацетону, метанолу, аміаку і ряду інших речовин. При взаємодії окису вуглецю з Hb утворюється карбоксигемоглобін (HbCO), який втрачає здатність транспортувати O_2 до тканин. Кількість HbCO , що утворюється прямо пропорційна pCO і зворотно пропорційна pO_2 у повітрі. Виражені порушення життєдіяльності організму розвиваються при збільшенні вмісту HbCO в крові до 50% (від загальної концентрації Hb). Підвищення його рівня до 70-75% призводить до вираженої гіпоксемії і смерті. Усунення CO з вдихуваного повітря обумовлює дисоціацію HbCO , але цей процес протікає повільно і займає кілька годин. HbCO має яскраво-червоний колір. У зв'язку з цим, при його надмірному утворенні в організмі шкіра і слизові оболонки стають червоними.

Інші сполуки Hb (наприклад, карбіламінгемоглобін, нітроксигемоглобін), що утворюються під впливом сильних окислювачів, також знижують транспортну здатність Hb і викликають розвиток гемічної гіпоксії.

Утворення і дисоціація HbO_2 багато в чому залежать від *фізико-хімічних властивостей плазми крові*. Зміни pH, осмотичного тиску, вмісту 2,3-дифосфогліцерату, реологічних властивостей знижують транспортні властивості Hb і здатність HbO_2 віддавати O_2 тканинам.

Зміни газового складу і pH крові при гемічній гіпоксії (рис. 1):

- Зниження об'ємного вмісту O_2 в артеріальній крові (VaO_2 у нормі 19,5-21 об'ємних %).
- Нормальний парціальний тиск O_2 в артеріальній крові (PaO_2).
- Венозна гіпоксемія – зниження парціального тиску O_2 у венозній крові (PvO_2).
- Зниження об'ємного вмісту O_2 у венозній крові (VvO_2).
- Негазовий ацидоз (зменшення pH).
- Збільшення артеріо-венозної різниці по кисню (ABP по O_2).



Циркуляторна (гемодинамічна) гіпоксія

Причина серцево-судинної (циркуляторної, гемодинамічної) гіпоксії: недостатність кровопостачання тканин і органів.

Патогенез. Недостатність кровопостачання формується на основі 1) гіповолемії, 2) серцевої недостатності, 3) зниження тону стінок судин, 4) розладів мікроциркуляції, 5) порушень дифузії O_2 з капілярної крові до клітин.

1. Гіповолемія – зменшення загального обсягу крові в судинному руслі і порожнинах серця. Це один з важливих механізмів розвитку недостатності кровообігу і циркуляторної гіпоксії. Причини гіповолемії: велика крововтрата, гіпогідратація організму (наприклад, при хронічних проносах, опіковій хворобі, масивному тривалому потовиділенні).

2. Серцева недостатність проявляється зниженням викиду крові з шлуночків серця і як наслідок – зменшення об'єму циркулюючої плазми. *Причини:*

- ✓ Пряме пошкодження міокарда (кардіотропними токсинами, при інфаркті, дифузному кардіосклерозі).
- ✓ Перевантаження міокарда (збільшеною масою крові або підвищеним судинним опором її току).
- ✓ Порушення діастолічного розслаблення серця (при його здавленні – тампонаді екссудатом або кров'ю, накопиченими в порожнині перикарда).

3. Зниження тонуусу стінок судин (як артеріальних, так і венозних). Це призводить до збільшення ємності судинного русла і зменшення ОЦК. *Причини:*

- ✓ Зниження адренергічних впливів на стінки судин (недостатність надниркових залоз, пошкодження нейронів судинного центру).
- ✓ Домінування холінергічних впливів (при невротичних станах, на торпідній стадії шоку, при відхиленнях показників електролітного балансу і КОС).
- ✓ Дефіцит мінералокортикоїдів в організмі.

Гіпотонія стінок судин будь-якого походження обумовлює зниження артеріального і перфузійного тиску, а також обсягу кровотоку в судинах тканин і органів.

4. Розлади мікроциркуляції.

5. Порушення дифузії кисню через стінку мікросудин і міжклітинної рідини, через плазмолему і цитозоль до мітохондрій. У підсумку, це призводить до дефіциту O_2 в матриксі мітохондрій і до зниження інтенсивності тканинного дихання. *Причини:*

- ✓ Ущільнення стінок мікросудин (при дистрофіях їх стінок, васкулітах, артеріолосклерозі, інтерстиційному набряку, мікседемі).
- ✓ Мембранопатії клітин (при активації ліпопероксидного процесу, клітинних дистрофіях, пухлинному рості).

Циркуляторна гіпоксія часто є результатом комбінації зазначених вище механізмів (наприклад, при колапсі, шоці, надниркової недостатності і гіперкортицизмі різного генезу, артеріальної гіпер- і гіпотензії).

Види циркуляторної гіпоксії

Важливою особливістю гіпоксії циркуляторного типу є можливість розвитку локальної і системної її форм.

Локальна гіпоксія. *Причини:*

- ✓ Місцеві розлади кровообігу (венозна гіперемія, ішемія, стаз).
- ✓ Регіонарні порушення дифузії O_2 з крові до клітин і їх мітохондрій.

Системна гіпоксія. *Причини:* гіповолемія, серцева недостатність, генералізовані форми зниження тонуусу судин.

Зміни газового складу і рН крові при гіпоксії циркуляторного типу:

- Зниження PvO_2 (венозна гіпоксемія).
- Нормальне (як правило) PaO_2 .
- Збільшення артеріо-венозної різниці по O_2 (за винятком варіантів зі значним скиданням крові по артеріовенозних шунтах, минаючи капілярну мережу).
- Негазовий ацидоз.
- Зниження SvO_2 (виняток – гіпоксія при артеріовенозному шунтуванні).

Тканинна гіпоксія

Причини: чинники, що знижують ефективність утилізації O_2 клітинами тканин і/або сполучення окислення і фосфорилування.

Патогенез тканинної гіпоксії

Зниження ефективності засвоєння O_2 клітинами є результатом 1) пригнічення активності ферментів біологічного окислення, 2) суттєві зміни фізико-хімічних параметрів у тканинах, 3) гальмування синтезу ферментів біологічного окислення і 4) пошкодження мембран клітин.

1. **Зниження активності ферментів біологічного окислення** спостерігається при: специфічному інгібуванні ферментів. Прикладом можуть служити іони ціану (CN^-), що перешкоджають окисленню цитохрому. У результаті блокується відновлення заліза дихального ферменту і транспорту O_2 до цитохрому. При цьому реакції тканинного дихання, що активуються іншими агентами (які не містять залізо), що не знижуються. Однак ефективність цих реакцій дуже мала і не запобігає розвитку гіпоксії і порушень життєдіяльності.

2. **Зміни фізико-хімічних параметрів у тканинах** (T° , електролітного складу, рН, фазового стану мембранних компонентів) більш-менш вираженою мірою знижують ефективність біологічного окислення. Відхилення від норми зазначених та інших параметрів спостерігається при багатьох хворобах і патологічних станах: гіпертермії та гіпотермії, недостатності різних органів (серця, нирок, печінки), анеміях і ряді інших.

3. **Гальмування синтезу ферментів біологічного окислення** може спостерігатися при загальному або частковому (особливо білковому) голодуванні, при більшості гіпо- та авітамінозі, порушенні обміну мінеральних речовин, необхідних для синтезу ферментів.

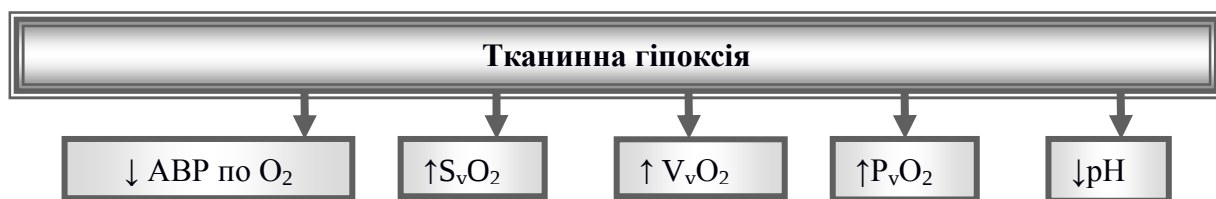
4. **Пошкодження мембран.** В найбільшій мірі це відноситься до мембран мітохондрій. Пошкодження і деструкція мембран є результатом:

- ✓ Надмірної інтенсифікації вільнорадикальних і ліпопероксидних процесів.
- ✓ Активації гідролаз лізосом.
- ✓ Детергентної дії надлишку амфіфільних сполук.
- ✓ Перерозтягнення і розриву набряклих клітин і їх мітохондрій.

Зазначені механізми **пошкодження клітинних мембран** реалізуються при багатьох патологічних процесах і хворобах неінфекційного та інфекційного генезу, що супроводжуються розладами дихання, кровообігу, харчування, розвитком імунopatологічних реакцій і ряду інших станів. Важливо, що виражена гіпоксія будь-якого типу сама по собі активує багато механізмів, що призводять до пошкодження мембран і ферментів клітин з розвитком тканинної гіпоксії.

Зміни газового складу і рН крові при тканинній гіпоксії (рис. 2):

- Збільшення парціального тиску O_2 у венозній крові ($P_v\text{O}_2$).
- Підвищення сатурації Hb киснем у венозній крові ($S_v\text{O}_2$).
- Збільшення об'ємного вмісту O_2 у венозній крові ($V_v\text{O}_2$).
- Нормальний діапазон $P_a\text{O}_2$, $S\text{O}_2$ і $V_a\text{O}_2$ в артеріальній крові (в типових випадках).
- Зменшення артеріо-венозної різниці (ABP) по O_2 (виняток – тканинна гіпоксія, що розвинулася при дії роз'єднувачів окислення і фосфорилування).
- Негазовий ацидоз.



Субстратний тип гіпоксії

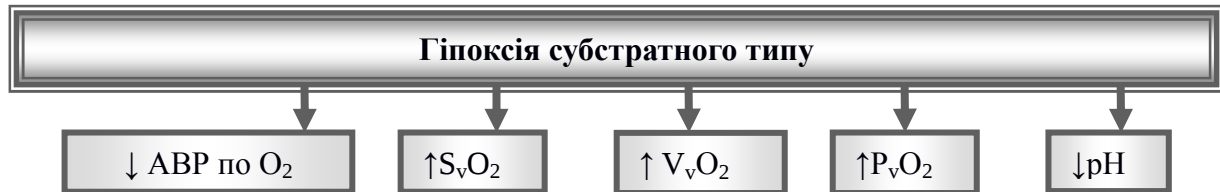
Причина: дефіцит в клітинах субстратів біологічного окислення. У клінічній практиці мова найчастіше йде про глюкозу. При цьому доставка до клітин O_2 істотно не порушена.

Патогенез полягає в прогресуючому гальмуванні біологічного окислення. У зв'язку з цим в клітинах швидко знижуються рівень АТФ і креатинфосфату, величина мембранного потенціалу. Змінюються й інші електрофізіологічні показники, порушуються різні шляхи метаболізму і пластичні процеси.

Зміни газового складу і рН крові при субстратній гіпоксії (рис. 3).

- Збільшення парціального тиску O_2 у венозній крові ($P_v\text{O}_2$).
- Підвищення сатурації киснем Hb еритроцитів у венозній крові ($S_v\text{O}_2$).
- Зростання об'ємного вмісту O_2 в венозній крові ($V_v\text{O}_2$).

- Зменшення артеріо-венозної різниці по кисню (ABP по O_2).
- Нормальні значення PaO_2 , PaO_2 , PaO_2 .
- Ацидоз, що розвивається в результаті порушень обміну речовин, гемодинаміки, зовнішнього дихання та інших змін, обумовлених хворобою або патологічним процесом, що викликав гіпоксію субстратного типу. Наприклад, при ЦД – дефіцит глюкози в клітинах, в організмі накопичуються кетонів тіла, МК, ПВК (в зв'язку з порушенням ліпідного і вуглеводного обміну), що призводить до метаболічного ацидозу.



Перевантажувальна гіпоксія

Причина: значне і/або тривале збільшення функції тканин, органів або їх систем. При цьому інтенсифікація доставки до них O_2 і субстратів метаболізму, обміну речовин, реакцій сполучення окислення і фосфорилування не здатні усунути дефіцит макроергічних сполук, який розвинувся в результаті гіперфункції клітини.

Патогенез: надмірна за рівнем і/або тривалістю навантаження на м'язи обумовлює:

- ❖ Відносну (в порівнянні з необхідним при даному рівні функції) недостатність кровопостачання м'яза.
- ❖ Дефіцит O_2 в міоцитах, що викликає недостатність процесів біологічного окислення в них.

Зміни газового складу і рН крові при перевантажувальній гіпоксії.

- Зниження парціального тиску O_2 у венозній крові (венозна гіпоксемія), що відтікає від гіперфункціонуючого м'яза.
- Зменшення ступеня сатурації Hb еритроцитів у венозній крові.
- Збільшення артеріо-венозної різниці по O_2 .
- Збільшення парціального тиску CO_2 (гіперкапнія) у венозній крові, що є результатом активованого метаболізму у тканині м'яза.
- Ацидоз у пробах крові, взятої з вени гіперфункціонуючого м'яза.

Змішана гіпоксія

Змішаний тип гіпоксії є результатом поєднання кількох видів гіпоксії. **Причини:**

- ❖ **Фактори, що порушують два і більше механізмів доставки та використання O_2 і субстратів метаболізму в процесі біологічного окислення.** Прикладом можуть служити наркотичні речовини, здатні у високих дозах пригнічувати функцію серця, нейронів дихального центру і активність ферментів тканинного дихання. У результаті розвивається змішана гіпоксія гемодинамічного, дихального і тканинного типів.
- ❖ **Послідовний вплив факторів, що ведуть до пошкодження процесів біологічного окислення.** Наприклад, гостра масивна втрата крові призводить до гемічної гіпоксії. Зниження припливу крові до серця веде до зменшення викиду крові, розладів гемодинаміки, в тому числі коронарного і мозкового кровотоку. Ішемія тканини мозку може зумовити розлад функції дихального центру і викликати респіраторний тип гіпоксії. Взаємне потенціювання порушень гемодинаміки і зовнішнього дихання призводить до значного дефіциту у тканинах O_2 і субстратів метаболізму, до грубих пошкоджень мембран клітин, а також ферментів біологічного окислення і як наслідок – до гіпоксії тканинного типу.

Патогенез включає ланки механізмів розвитку різних типів гіпоксії. Зміни газового складу і рН крові при змішаній гіпоксії визначаються домінуючими розладами механізмів транспорту та утилізації O_2 , субстратів обміну речовин, а також процесів біологічного окислення в різних тканинах. Характер змін при цьому може бути різним і досить динамічним.

Адаптивні реакції організму при гіпоксії

Дія на організм чинника, що викликає гіпоксію будь-якого типу, супроводжується включенням взаємопов'язаних процесів двох категорій: що обумовлюють розвиток гіпоксії забезпечують адаптацію організму до гіпоксії та спрямованих на підтримання гомеостазу в даних умовах.

Загальна характеристика адаптації до гіпоксії

При дії навіть **помірної гіпоксії** відразу формується поведінкова реакція, спрямована на пошук середовища існування, що оптимально забезпечує рівень біологічного окислення. Людина може спрямовано змінювати умови життєдіяльності з метою усунення стану гіпоксії. **Гіпоксія служить системоутворюючим фактором:** в організмі формується динамічна функціональна система по досягненню і підтримці оптимального рівня біологічного окислення у клітинах. Система реалізує свої ефекти за рахунок активації доставки O_2 і субстратів метаболізму до тканин і включення їх в реакції біологічного окислення. В структуру системи входять легені, серце, судинна система, кров, системи біологічного окислення і регуляторні системи.

Умовно адаптивні реакції поділяють **екстрені та довготривалі.**

Екстрена адаптація

Причина активації механізмів термінової адаптації організму до гіпоксії: недостатність біологічного окислення. Як наслідок у тканинах знижується вміст АТФ, необхідної для забезпечення оптимальної життєдіяльності.

Ключовий фактор процесу екстреної адаптації організму до гіпоксії – активація механізмів транспорту O_2 і субстратів обміну речовин до тканин і органів. Ці механізми передують в кожному організмі. У зв'язку з цим вони активуються відразу (екстрено, терміново) при виникненні гіпоксії і зниження ефективності біологічного окислення.

Механізми екстреної адаптації до гіпоксії представлені на рис. 4.

Довготривала адаптація

Причина включення механізмів довготривалої адаптації до гіпоксії: повторна або триваюча недостатність біологічного окислення середньої інтенсивності.

Умови включення механізмів довготривалої адаптації до гіпоксії:

- ❖ Повторний або тривалий вплив помірної гіпоксії, що викликає багаторазову активацію термінових механізмів адаптації.
- ❖ Виразність помірної гіпоксії.
- ❖ Оптимальний стан життєдіяльності організму. Це дозволяє розвинути механізми термінової адаптації і закріпити структурно-функціональні зміни, що лежать в основі довгострокової адаптації до гіпоксії.

Механізми довготривалої адаптації до гіпоксії представлені на рис. 5.

Розлади при гіпоксії

Характер, динаміка і ступінь змін життєдіяльності організму залежать від ряду факторів: типу гіпоксії, її ступеня, швидкості розвитку, а також від стану реактивності організму.

Найгостріша (блискавична) важка гіпоксія призводить до швидкої втрати свідомості, пригнічення функцій організму і його загибелі. Така картина спостерігається, наприклад, при вдиханні газових сумішей, що не містять O_2 або містять його в малих кількостях.

Хронічна (постійна або переривчаста) помірна гіпоксія супроводжується, як правило, адаптацією організму до гіпоксії.

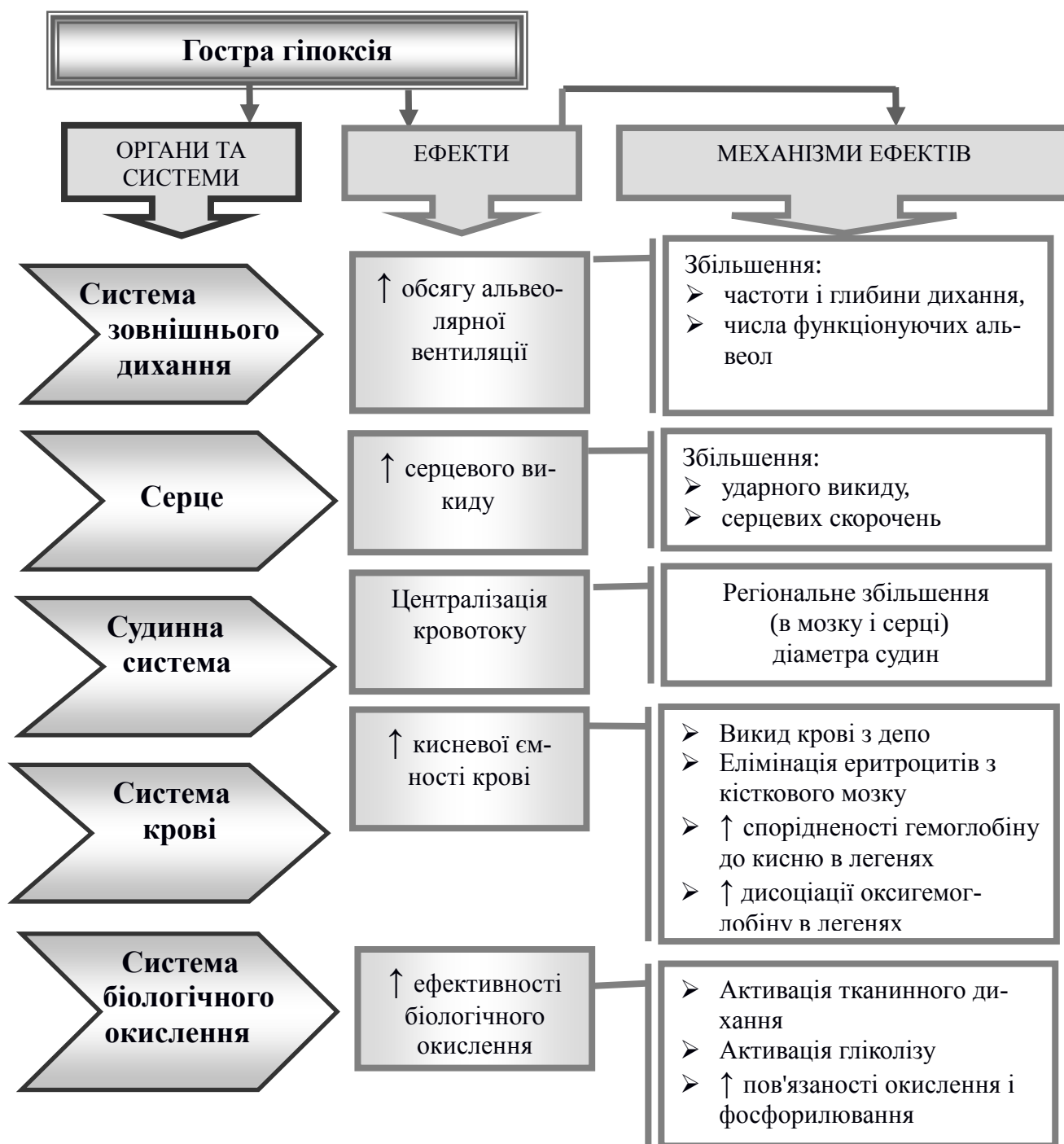


Рис. 4. Механізми екстреної адаптації до гіпоксії

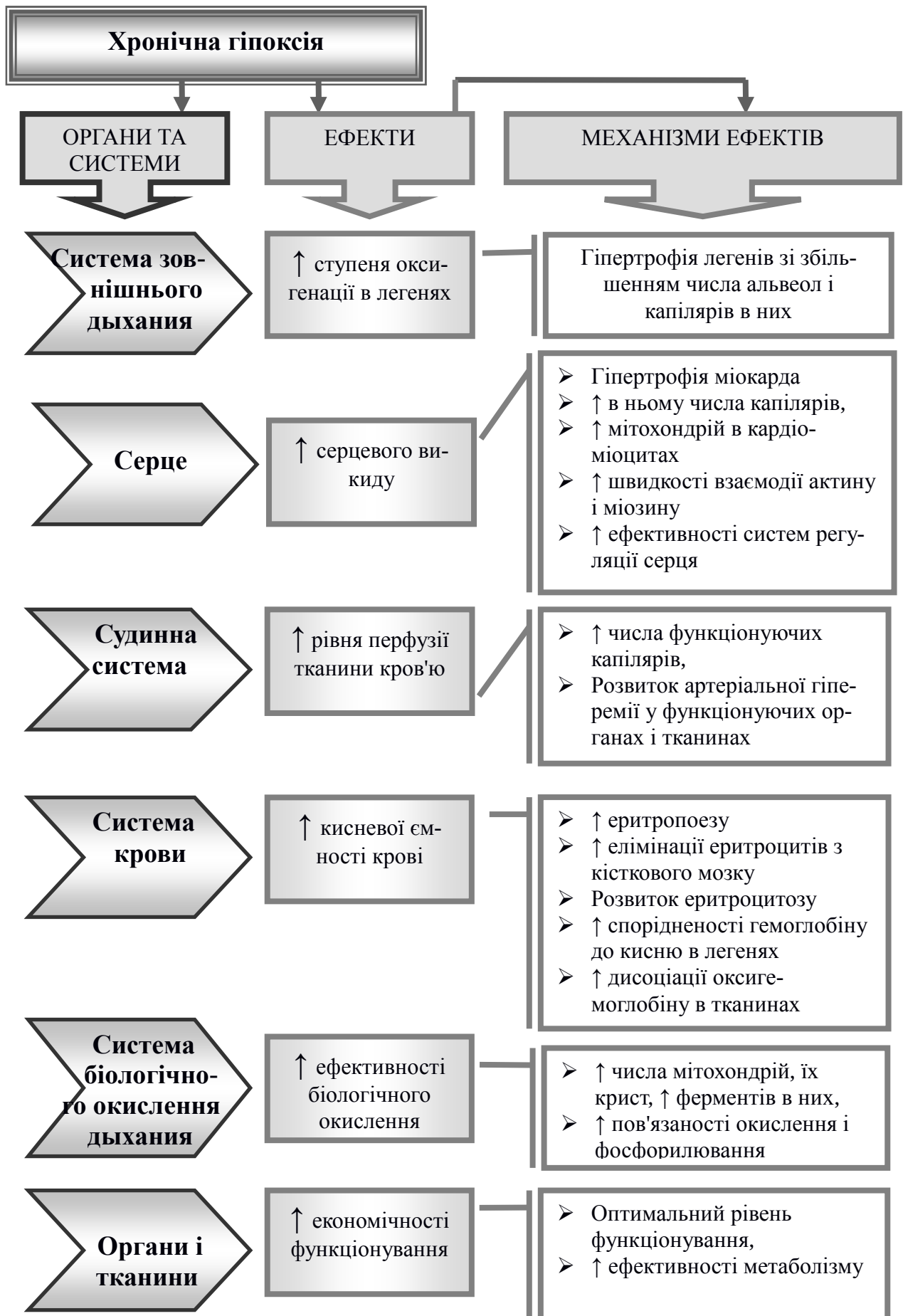


Рис. 5. Механізми довготривалої адаптації до гіпоксії

Резистентність органів до гіпоксії

Порушення функцій органів і тканин виражені в різній мірі. Це визначається різною резистентністю їх до гіпоксії, а також швидкістю її розвитку, ступенем і тривалістю впливу на організм.

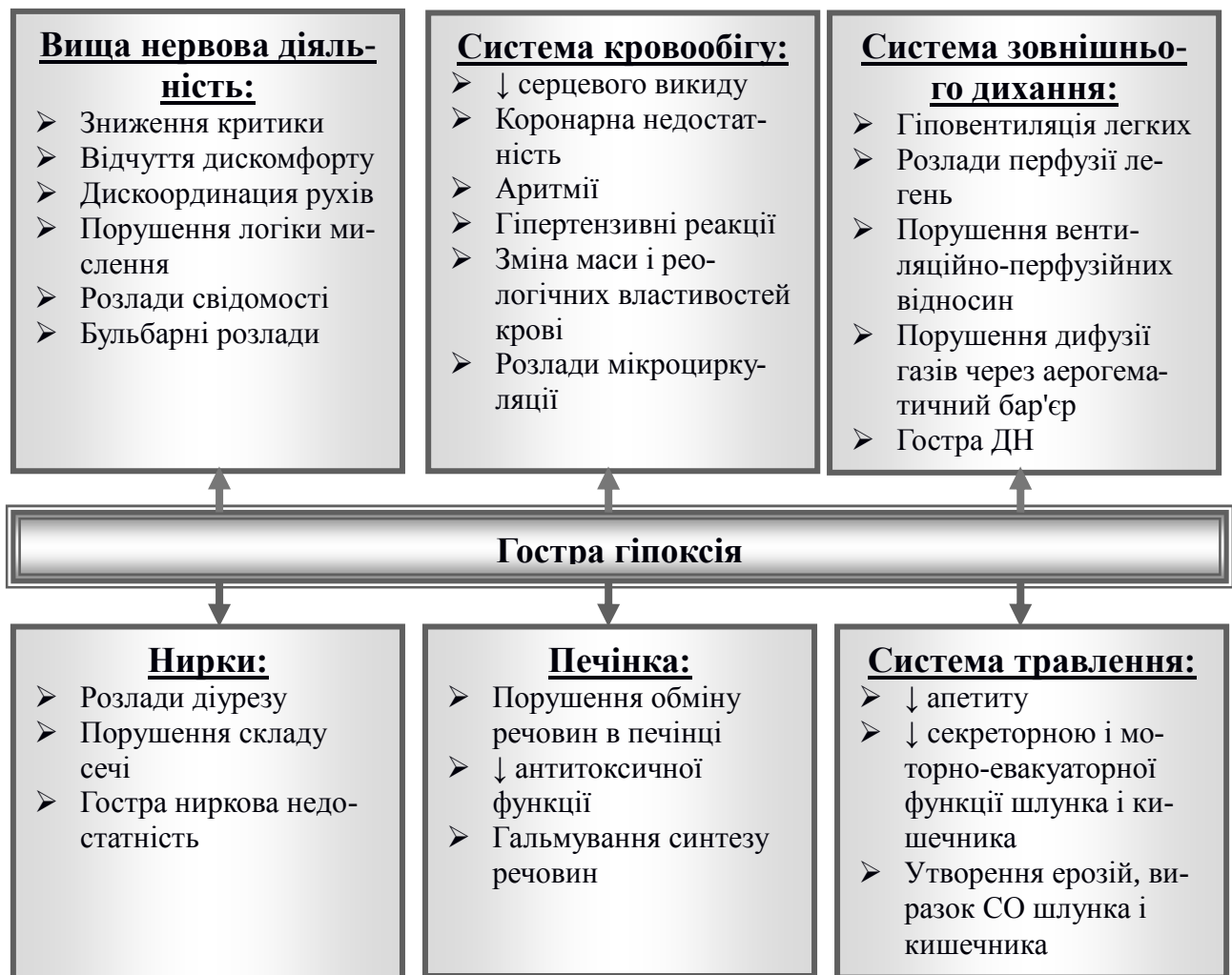
Резистентність органів до гіпоксії

- *Найбільша стійкість до гіпоксії* у кісток, хрящів, сухожиль, зв'язок. Навіть в умовах важкої гіпоксії в них не виявляється значних морфологічних відхилень.
- *У скелетних м'язах зміни структури міофібрил*, а також їх скоротливості виявляються через 100-120 хв, а в міокарді - вже через 15-20 хв.
- *У нирках і печінці морфологічні відхилення* і розлади функцій виявляються зазвичай через 20-30 хв. після початку гіпоксії.
- *Найменшу резистентність до гіпоксії* має тканина НС. При цьому різні її структури по-різному стійкі до гіпоксії однакової міри і тривалості.

Резистентність нервових клітин зменшується в наступному порядку: периферичні нервові вузли → спинний мозок → довгастий мозок → гіпокамп → мозочок → кора великих півкуль. Припинення оксигенації кори мозку викликає значні структурні і функціональні зміни в ній вже через 2-3 хв, в довгастому мозку через 8-12 хв, а в гангліях ВНС через 50-60 хв.

Звідси випливає, що наслідки гіпоксії для організму в цілому визначаються ступенем пошкодження нейронів кори великих півкуль і часом їх розвитку.

Прояви розладів функцій органів і тканин при гіпоксії (рис. 6).



Розлади обміну речовин при гіпоксії

Розлади обміну речовин при гіпоксії є одним з ранніх проявів гіпоксії.

- ❖ Вміст АТФ і креатинфосфату при гіпоксії будь-якого типу прогресуюче знижується внаслідок пригнічення процесів біологічного окислення і сполучення їх з фосфорилуванням.
- ❖ Вміст АДФ, АМФ і креатину наростає внаслідок порушення їх фосфорилування.
- ❖ Концентрація неорганічного фосфату в тканинах збільшується. *Причини:*
 - ✓ Підвищений гідроліз АТФ, АДФ, АМФ і креатинфосфату.
 - ✓ Зміна реакцій окисного фосфорилування.
- ❖ Процеси тканинного дихання в клітинах пригнічені внаслідок дефіциту кисню, нестачі субстратів обміну речовин, пригнічення активності ферментів тканинного дихання.
- ❖ Гліколіз на початковому етапі гіпоксії активується. *Причини:*
 - ✓ Дефіцит АТФ і зниження його інгібуючого впливу на ключові ферменти гліколізу.
 - ✓ Активація гліколітичних ферментів продуктами гідролізу АТФ (АДФ і АМФ).

Прояви:

- Зниження вмісту глікогену та глюкози у клітинах.
- Збільшення внутрішньоклітинного вмісту МК та ПВК.

Останнє є також результатом гальмування їх окислення в дихальному ланцюгу і ресинтезу з них глікогену, що вимагає енергії АТФ.

- ❖ Вміст H^+ у клітинах і біологічних рідинах прогресивно зростає і розвивається ацидоз внаслідок гальмування окислення субстратів, особливо МК і ПВК, кетонових тіл і в меншій мірі – жирних кислот і амінокислот.
- ❖ Біосинтез нуклеїнових кислот і білків пригнічений внаслідок дефіциту енергії, необхідної для цих процесів.

Паралельно активується протеоліз, обумовлений активацією в умовах ацидозу протеаз, а також неферментного гідролізу білків.

- ❖ Азотистий баланс стає негативним. Це поєднується з підвищенням рівня залишкового азоту в плазмі крові та аміаку у тканинах. *Причини:* активація реакцій протеолізу і гальмування процесів протеосинтезу.
- ❖ Жировий обмін характеризується:
 - ✓ Активацією ліполізу внаслідок підвищення активності ліпаз і ацидозу.
 - ✓ Гальмуванням ресинтезу ліпідів. *Причина:* дефіцит макроергічних сполук.
 - ✓ Накопиченням у результаті вищевказаних процесів надлишку кетонових тіл і жирних кислот в плазмі крові, міжклітинній рідині, клітинах. При цьому ВЖК надають роз'єднуючий вплив на процеси окислення і фосфорилування, що збільшує дефіцит АТФ.
- ❖ Обмін електролітів і рідини у тканинах істотно порушений. *Причини:*
 - ✓ Дефіцит АТФ, енергія якої необхідна для АТФ-ази: Na^+ , K^+ -АТФ-ази, Ca^{2+} залежної АТФ-ази.
 - ✓ Пошкодження мембран та їх іонних каналів, що забезпечують енерго- та електрозалежні перенесення, а також пасивний транспорт іонів.
 - ✓ Зміна в організмі гормонів, що регулюють обмін іонів: минералокортикоїдів, кальцитоніну іт.

Прояви:

- Порушення співвідношення іонів у клітинах:
 - Трансмембранного (зазвичай в умовах гіпоксії клітини втрачають K^+ , в цитоплазмі накопичуються Na^+ і Ca^{2+} , в мітохондріях – Ca^{2+}).
 - Між окремими іонами (в цитоплазмі зменшується співвідношення K^+/Na^+ , K^+/Ca^{2+}).
- Збільшення в крові вмісту Na^+ , Cl^- , окремих мікроелементів. Зміни вмісту різних іонів різні. Вони залежать від ступеня гіпоксії, переважного пошкодження того чи іншого органу, змін гормонального статусу та інших факторів.
- Накопичення надлишку рідини у клітинах (набухання клітин). *Причини:*
 - Збільшення осмотичного тиску в цитоплазмі клітин у зв'язку з накопиченням в них Na^+ , Ca^{2+} і деяких інших іонів, а також в результаті гідролізу великих молекул органічних речовин (наприклад, глікогену, білка).

- Підвищення онкотичного тиску у клітинах в результаті розпаду поліпептидів, ліпопротеїдів та інших білоквміщуючих молекул, що мають гідрофільні властивості.
- ❖ У тканинах і органах можуть розвиватися й інші порушення метаболізму. Багато в чому вони залежать від причини, типу, ступеня і тривалості гіпоксії, переважно уражених при гіпоксії органів і тканин і ряду інших чинників.

Принципи лікування гіпоксії

Усунення або зниження вираженості **гіпоксичних станів** базується на кількох принципах.

Етіотропне лікування включає заходи, спрямовані на ліквідацію або зниження ступеня або тривалості впливу на організм причини гіпоксії. Терапія здійснюється при неодмінному обліку типу гіпоксії.

Патогенетична терапія спрямована на розрив ланцюга патогенезу гіпоксичного стану та/або усунення його ключових ланок.

Симптоматичний принцип лікування гіпоксії заснований на усуненні або зменшенні тяжких відчуттів, які поглиблюють стан пацієнта, а також вторинних симптомів, пов'язаних з наслідками ефектів гіпоксії на організм. Для усунення зазначених та інших симптомів застосовують анестетики, анальгетики, транквілізатори, кардіо- та вазотропні й інші ЛЗ.

Гіпероксигенація

При **нормобаричній (ізобаричній) оксигенації** pO_2 може досягати 760 мм рт.ст. (при диханні 100% киснем), в умовах **гіпербаричної оксигенації** – будь-якої необхідної величини. При цьому важливо знати можливі реакції та наслідки, що розвиваються в умовах гіпероксигенації.

Реакції організму на гіпероксигенацію

- ❖ Нормалізація (або тенденція до неї) обсягу альвеолярної вентиляції, в основному за рахунок зниження ЧД.
- ❖ Оптимізація серцевого викиду у зв'язку із зменшенням ЧСС.
- ❖ Зменшення ОЦК в результаті редепонування крові.

Наслідки реакцій організму на гіпероксигенацію

- ❖ Усунення гіпоксії та її патогенних ефектів. Це досягається при своєчасному і адекватному проведенні оксигенотерапії, а також інших лікувальних заходів.
- ❖ Розвиток патогенних реакцій, посилення гіпоксичного стану та розладів життєдіяльності організму.

Причина: токсична дія надлишку O_2 . До цього призводить необґрунтоване або неправильне проведення гіпероксигенотерапії.

Патогенез

- Утворення надлишку активних форм O_2 та їх пряма шкідлива дія на мембрани клітин, ферменти, нуклеїнові кислоти, білки та їх з'єднання з іншими речовинами.
- Надмірна, неконтрольована інтенсифікація ПОЛ та інших органічних сполук.
- Пряме і опосередковане пригнічення тканинного дихання, яке посилює порушення енергозабезпечення клітин.

Прояви. Токсична дія надлишку O_2 маніфестується *трьома варіантами* патологічних станів:

- **Судомним.** Причиною є переважне пошкодження головного і спинного мозку, що обумовлює надмірне збудження нейронів ряду нервових центрів, а також мотонейронів.
- **Гіповентиляційним** (характеризується дихальною недостатністю). Причини: ателектази в легенях, зниження проникності аерогематичного бар'єру, набряк легенів.
- **Загальнотоксичним.** Полягає в розвитку поліорганної недостатності. Остання нерідко спостерігається при відсутності на ранньому етапі судом і вираженої ДН. Якщо гіпоксія триває, то у пацієнта з'являються судоми і ознаки асфіксії.

Усунення кисневого отруєння досягається шляхом переходу на дихання повітрям з **нормальним вмістом O_2** .

Внутрішньоутробна гіпоксія плода та асфіксія новонародженого

Термін «гіпоксія плода» запропонований ВООЗ для позначення кисневої недостатності. У деяких країнах використовують також терміни «дистрес плода» і «асфіксія плода». Під асфіксією в загальноклінічній практиці мають на увазі задуху, тобто дефіцит O_2 і накопичення CO_2 в організмі (гіперкапнія), що нерідко призводять до зупинки серця. Термін «асфіксія» стосовно стану плода та новонародженого є умовним, так як киснева недостатність в цих випадках не завжди супроводжується вираженими порушеннями серцевої діяльності та гіперкапнією.

Внутрішньоутробна гіпоксія плода та асфіксія новонародженого відносяться до найпоширенішої перинатальної патології (21-45% в структурі всієї перинатальної патології).

Термін «*перинатальний*» позначає період внутрішньоутробного розвитку з 28 тижня вагітності, період пологів і 7 днів після народження дитини (період новонародженості).

Внутрішньоутробна гіпоксія плода – патологічний стан, пов'язаний з кисневою недостатністю під час вагітності та пологів. Він обумовлений зменшенням або припиненням надходження в організм O_2 і накопиченням в крові недоокислених продуктів обміну речовин. Гіпоксія призводить до розладів окисно-відновних реакцій в організмі плода, в результаті чого розвивається ацидоз, при якому тканини перестають засвоювати O_2 . Накопичення CO_2 викликає подразнення дихального центру. Плід починає дихати через відкриту голосову щілину і аспірує навколоплідні води.

Причини: багато видів акушерської патології, різні екстрагенітальні захворювання, порушення функції плаценти, патологія пуповини і самого плода. Причини гіпоксії плода і асфіксії новонародженого можна розділити на 4 групи:

1 група – захворювання матері.

- ✓ Кровотрата при акушерських кровотечах (при відшаруванні плаценти, передлежанні плаценти, розрив матки); захворювання крові (анемія, лейкоз і т.ін.).
- ✓ Шокові стани будь-якого походження.
- ✓ Захворювання ССС (вроджені та набуті вади серця з порушенням гемодинаміки).
- ✓ Захворювання ДС з порушенням газообміну (бронхіальна астма, пневмонії).
- ✓ Будь-які інтоксикації.

2 група – патологія матково-плацентарного і пуповинного кровотоку.

- ✓ Патологія пуповини (вузли пуповини, обвиття пуповини навколо кінцівок, випадання пуповини, притиснення пуповини в процесі пологів при тазовому передлежанні).
- ✓ Кровотечі (при відшаруванні плаценти, при передлежанні плаценти, розрив судин при оболонковому прикріпленні пуповини).
- ✓ Порушення плацентарного кровообігу у зв'язку з дистрофічними змінами судин (при гестозі, при переносній вагітності).
- ✓ Аномалії родової діяльності.

3 група – причини, пов'язані з плодом.

- ✓ Генетичні хвороби новонароджених.
- ✓ Гемолітична хвороба новонародженого.
- ✓ Вроджені вади ССС.
- ✓ Внутрішньоутробна інфекція.
- ✓ Внутрішньочерепна травма плода.

4 група – часткова або повна закупорка дихальних шляхів (характерна тільки для асфіксії новонароджених).

Симптоми, перебіг

Розрізняють **загрозливу гіпоксію плода**, тобто коли симптомів її ще немає, але в наявності несприятлива акушерська ситуація (переносна вагітність, затяжні пологи, аномалії пологової діяльності та ін.), при якій внутрішньоутробна асфіксія виникає дуже часто.

Гіпоксія, яка почалася характеризується тахікардією плода (ЧСС 160 за 1 хв. і більше), яка потім змінюється брадикардією (ЧСС 100 за 1 хв і менше), появою глухих серцевих тонів і аритмії. Можлива поява меконію в навколоплідних водах. У початкових стадіях відзначається почастішання і посилення рухів плода, при подальшому розвитку гіпоксії – уповільнення рухів.

З додаткових методів дослідження застосовують ЕКГ, УЗД, амніоскопію і дослідження КОС крові плода. Проводиться нестресовий тест плода – визначення реакції серцебиття плода на власні ворухіння (в нормі серцебиття частішає на 10-12 ударів за хвилину – якщо плід реакції не дає, можна думати про гіпоксію).

Гіпоксію плода розрізняють по тривалості, інтенсивності і механізму розвитку.

Залежно від тривалості виділяють *хронічну* і *гостру* гіпоксію плода.

Хронічна гіпоксія плода розвивається при тривалому недостатньому постачанні плода O_2 внаслідок екстрагенітальних захворювань матері, ускладненого перебігу вагітності (гестоз, тривала загроза переривання, переношування, інфікування плоду), імунна несумісність крові. Гіпоксія плода також може стати наслідком паління, вживання алкоголю, наркоманії.

Гостра гіпоксія плода, як правило, виникає під час пологів (аномалії пологової діяльності, обвиття пуповини тощо), рідше спостерігається під час вагітності при станах, що загрожують життю матері (передчасне відшарування плаценти, розрив матки). Нерідко спостерігається поєднання гострої і хронічної гіпоксії, що є вкрай несприятливим прогностичним фактором для плода.

За інтенсивністю розрізняють:

- *функціональну* гіпоксію (легка форма), яка виявляється гемодинамічними порушеннями;
- *метаболічну* гіпоксію – більш глибоку, але з оборотними змінами метаболізму;
- *деструктивну* (важка форма), що супроводжується незворотними змінами на клітинному рівні.

Залежно від механізму розвитку гіпоксія може бути *гіпоксичною*, *циркуляторною*, *гемічною*, *тканинною*.

Гіпоксична гіпоксія плода є наслідком порушення доставки O_2 в матково-плацентарний кровотік; при утрудненому проходженні O_2 через морфологічно і функціонально змінену плаценту, що спостерігається набагато частіше; при зниженому pO_2 в крові матері.

Циркуляторна гіпоксія плода – зниження доставки O_2 до тканин при нормальному насиченні, напрузі і вмісті O_2 в артеріальній крові.

Гемічний тип гіпоксії може спостерігатися при анемії у плода (наприклад, при гемолітичній хворобі плода).

Тканинна гіпоксія полягає в нездатності клітин плода засвоювати O_2 внаслідок дисфункції ферментних систем, що каталізують окислювальні процеси у тканинах, не дивлячись на нормальний вміст і насичення крові O_2 . Розвиток первинної тканинної гіпоксії у плода іноді можливий при отруєнні матері сильними отрутами. Найчастіше тканинна гіпоксія буває вторинною при важкій і тривалій кисневій недостатності плода будь-якого генезу. У чистому вигляді той чи інший тип гіпоксії у плода зустрічається рідко, частіше в клінічній практиці спостерігається їх поєднання.

Терапія полягає у ліквідації причини гіпоксії і лікуванні безпосередньо гіпоксії і її проявів (патогенетична медикаментозна терапія і якнайшвидше розродження).

Оцінку стану новонародженого, в тому числі і народженого в стані асфіксії, проводять за шкалою Апгар в першу хвилину після народження дитини.

Шкала Апгар заснована на обліку стану новонародженого по 5 найважливішим клінічними ознаками: серцевого ритму, дихальної активності, м'язового тону, рефлекторної збудливості і кольором шкіри. Кожна ознака оцінюється за трибальною системою. Ідеальна оцінка – 10 балів, норма – 8-10 балів.

Асфіксія новонародженого – синдром, який характеризується відсутністю дихання або окремими нерегулярними неефективними дихальними рухами, при наявності серцевої діяльності. Сучасна назва асфіксії новонароджених – депресія новонародженого (термін ВООЗ). Розрізняють середній (6-5 балів за шкалою Апгар) і важкий (4-1 бала) ступінь асфіксії.

Основні принципи лікування асфіксії новонароджених:

- ✓ відновлення самостійного адекватного дихання і усунення гіпоксії: відновлення прохідності дихальних шляхів, зігрівання дитини, ШВЛ (штучна вентиляція легенів) з подачею O_2 ;
- ✓ ліквідація порушень центральної і периферичної гемодинаміки;

- ✓ корекція метаболічних порушень;
- ✓ корекція енергетичного балансу.

Профілактика внутрішньоутробної гіпоксії плода та асфіксії новонародженого заснована на своєчасному та ефективному лікуванні захворювань і ускладнень вагітності, раціональному веденні пологів.

ЗАВДАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ САМОПІДГОТОВКИ

Тестові завдання

1. Які зміни характеризують стан сформованої довготривалої адаптації до гіпоксії?

1. Гіпертрофія тканини легенів
2. Тахіпное
3. Посилення мітохондріогенезу
4. Мобілізація депонованої крові
5. Гіпертрофія міокарда
6. Посилення еритропоезу
7. Тахікардія

Відповідь _____

2. Вкажіть причини виникнення гіпоксії гемічного типу:

1. авітаміноз D
2. отруєння ціанідами
3. отруєння нітритами
4. отруєння окисом вуглецю
5. гемоглобінози S
6. газова емболія
7. гемоглобінопатія

Відповідь _____

3. Вкажіть ознаки, характерні для гіпоксії циркуляторного типу:

1. зниження лінійної швидкості кровотоку
2. зменшення артеріо-венозної різниці по кисню
3. зменшення вмісту O₂ в артеріальній крові
4. зниження об'ємної швидкості капілярного кровотоку
5. збільшення артеріо-венозної різниці по кисню
6. метаболічний ацидоз
7. газовий ацидоз

Відповідь _____

4. Вкажіть можливі причини гіпоксії первинно-тканинного типу:

1. внутрішньосудинний гемоліз
2. отруєння ціанідами
3. гостра крововтрата
4. збільшення утворення простагландину E₁

5. зниження активності ферментів тканинного дихання
6. підвищення активності ферментів тканинного дихання
7. отруєння метгемоглобіноутворювачами
8. авітаміноз B₁

Відповідь _____

5. Вкажіть механізми, що ведуть до збільшення кисневої ємності крові при помірній повторній гіпоксії:

1. збільшення серцевого викиду
2. збільшення утворення еритропоетину і посилення його дії на клітини КМ
3. прискорення еритропоезу в КМ і викиду еритроцитів у кров
4. збільшення числа еритроцитів у крові
5. підвищення обсягу альвеолярної вентиляції
6. збільшення проникності аерогематичного бар'єру для кисню

Відповідь _____

6. Гіпоксія переважувального типу виникає при наступних формах патологій:

1. хронічна анемія
2. великий епілептичний припадок
3. цукровий діабет
4. емфізема легенів
5. напад стенокардії
6. еректильна стадія шоку
7. судоми

Відповідь _____

7. Гіпоксія субстратного типу виникає в клітинах при наступних формах патологій:

1. голодування
2. гостра дихальна недостатність
3. інфаркт міокарда
4. гіпоглікемія
5. отруєння окисом вуглецю
6. ішемія мозку

Відповідь _____

8. Вкажіть причини гіпоксії дихального типу:

1. зниження парціального тиску кисню в повітрі
2. отруєння окисом вуглецю
3. порушення прохідності дихальних шляхів
4. отруєння нітратами
5. хронічна крововтрата
6. зниження збудливості дихального центру

Відповідь _____

9. Вкажіть причини гіпоксії екзогенного типу:

1. недостатність тіаміну
2. недостатність ціанкобаламіну
3. отруєння ціанідами
4. отруєння окисом вуглецю
5. зниження парціального тиску кисню в повітрі

6. отруєння нітратами

Відповідь _____

10. Який тип гіпоксії розвивається в організмі в перші хвилини після масивної гострої крововтрати?

1. гемічний
2. циркуляторний
3. тканинний
4. респіраторний

Відповідь _____

11. До механізмів компенсації при гострій гіпоксії відносяться:

1. перерозподіл крові
2. збільшення вентиляції легенів
3. зменшення вентиляції легенів
4. тахікардія
5. зменшення хвилинного об'єму серця
6. викид еритроцитів з депо
7. зменшення швидкості кровотоку

Відповідь _____

Тестові завдання Крок-1

1. При підйомі на «висоту» в барокамері у щура з'явилося часте дихання, тахікардія, зниження напруги pO_2 в крові. Яка форма гіпоксії має місце в даному випадку?

- A. Гіпоксична
- B. Гемічна
- C. Циркуляторна
- D. Тканинна
- E. Дихальна

2. Лікар-дослідник у складі альпіністської експедиції піднявся на висоту 5000 м. На 3-й день перебування в нього з'явилися ознаки гірської хвороби: задишка, головний біль, втрата апетиту, загальна слабкість, ціаноз. Який тип гіпоксії має місце?

- A. Циркуляторна
- B. Гіпоксична
- C. Застійна
- D. Гемічна
- E. Тканинна

3. У альпіністів, які здійснювали сходження на вершину, з'явився головний біль, порушення свідомості, задишка. Який вид гіпоксії виник у альпіністів?

- A. Гемічна
- B. Гіпоксична
- C. Циркуляторна
- D. Тканинна

Е. Змішана

4. Для моделювання виразки шлунка тварині ввели в гастральні артерії атофан, який викликає їх склерозування. Який механізм пошкодження слизової оболонки шлунка буде провідним в даному експерименті?

- A. Гіпоксичний
- B. Нейродистрофічний
- C. Механічний
- D. Дисрегуляторний
- E. Нейрогуморальний

5. Чоловік 36 років скаржиться на кашель з виділенням мокроти, задишку, головний біль, загальну слабкість. Захворів після сильного переохолодження. При огляді: шкіра бліда, температура тіла $38^{\circ}C$. Пульс - 91/хв., АТ - 125/60 мм рт.ст. В аналізі крові - нейтрофільний лейкоцитоз. Поставлено діагноз: вогнищева пневмонія. Який тип гіпоксії у хворого?

- A. Гемічна
- B. Тканинна
- C. Дихальна
- D. Циркуляторна застійна
- E. Циркуляторна ішемічна

6. У хворого під час нападу бронхіальної астми при визначенні pCO_2 в крові виявлено наявність гіперкапнії, при визначенні

pO₂ - гіпоксемії. Який вид гіпоксії спостерігається в даному випадку?

- A. Гемічна
- B. Циркуляторна
- C. Дихальна
- D. Тканинна
- E. Гістотоксична

7. Чоловік 40 років скаржиться на загальну слабкість, головний біль, кашель з виділенням мокроти, задишку. Після клінічного огляду та обстеження поставлений діагноз: вогнищева пневмонія. Який тип гіпоксії у хворого?

- A. Дихальна (респіраторна)
- B. Циркуляторна
- C. Гемічна
- D. Тканинна
- E. Гіпоксична

8. Чоловік 65 років страждає на хронічну серцеву недостатність по лівошлуночковому типу. Об'єктивно: ціаноз, задишка, кашель з мокротою, періодичні напади задухи. Який тип гіпоксії первинно виник у хворого?

- A. Циркуляторна застійна
- B. Циркуляторна ішемічна
- C. Тканинна
- D. Дихальна
- E. Гемічна

9. Хворий лежить в лікарні з діагнозом хронічна серцева недостатність. Об'єктивно: шкіра і слизові цианотичного відтінку, тахікардія. Який вид гіпоксії у хворого?

- A. Анемічна
- B. Токсична
- C. Гіпоксична
- D. Тканинна
- E. Циркуляторна

10. Чоловік приблизно 50 років винесено в несвідомому стані із закритого приміщення, заповненого димом від пожежі. Який вид гіпоксії виник у потерпілого?

- A. Дихальна
- B. Гіпоксична
- C. Тканинна
- D. Циркуляторна
- E. Гемічна

11. Хвора 23 років скаржиться на виражену слабкість, сонливість, потемніння в очах, запаморочення, збочення смаку. В анамнезі – менорагії. Аналіз крові: Ер $2,8 \times 10^{12}/л$,

Нв - 70 г/л, КП - 0,75. Яка гіпоксія, найімовірніше, привела до розвитку виявлених симптомів у хворої?

- A. Гемічна
- B. Циркуляторна
- C. Тканинна
- D. Респіраторна
- E. Змішана

12. До дільничного лікаря звернувся чоловік зі скаргами на нездужання. В аналізі крові еритроцити $3 \times 10^{12}/л$, гемоглобін 70 г/л, колірний показник 0,7. Який вид гіпоксії у хворого?

- A. Кров'яна
- B. Дихальна
- C. Серцево-судинна
- D. Гіпоксична
- E. Тканинна

13. У пацієнта, який перебуває на лікуванні з приводу анемії, була виявлена гіпоксія. Вона належить до наступного типу:

- A. Дихальна
- B. Циркуляторна
- C. Тканинна
- D. Гемічна
- E. Змішана

14. Робочий комунальної служби спустився в каналізаційний колодязь без засобів захисту і через деякий час втратив свідомість. Лікарями швидкої допомоги діагностовано отруєння сірководнем. Який вид гіпоксії при цьому розвинувся?

- A. Перевантажувальний
- B. Гемічний
- C. Тканинний
- D. Циркуляторний
- E. Респіраторний

15. Хвора 55 років тривалий час приймає барбітурати, що сприяє розвитку кров'яної гіпоксії. Утворення якої патологічної форми гемоглобіну може привести до розвитку кров'яної гіпоксії в цьому випадку?

- A. Сульфгемоглобін
- B. Карбоксигемоглобін
- C. Метгемоглобін
- D. F-гемоглобін
- E. S-гемоглобін

16. Після аварії на хімічному виробництві відбулося забруднення навколишнього середовища нітросполуками. У частини людей,

які проживають в цій місцевості, з'явилася різка слабкість, головний біль, задишка, запаморочення. Який механізм розвитку даної форми гіпоксії?

- А. Збільшення утворення метгемоглобіну
- В. Зниження функції флавинових ферментів
- С. Утворення карбоксигемоглобіну
- Д. Інактивація цитохромоксидази
- Е. Пригнічення дегідрогеназ

17. У хворого внаслідок отруєння бертолетової сіллю розвинулася гемічна гіпоксія. Утворення якої речовини грає роль в патогенезі цієї гіпоксії?

- А. Оксиду азоту
- В. Сульфгемоглобіну
- С. Карбгемоглобіну
- Д. Карбоксигемоглобіну
- Е. Метгемоглобіну

18. У приймальне відділення поступила дитина 1,5 років з ознаками отруєння нітратами: стійкий ціаноз, задишка, судоми. Утворення якої форми гемоглобіну лежить в основі цих симптомів?

- А. Карбгемоглобіну
- В. Карбоксигемоглобіну
- С. Редукованого гемоглобіну
- Д. Оксигемоглобіну
- Е. Метгемоглобіну

19. Лікар швидкої допомоги констатував у потерпілого прояви отруєння чадним газом. Яка сполука стала причиною цього?

- А. Карбгемоглобін
- В. Метгемоглобін
- С. Дезоксигемоглобін
- Д. Оксигемоглобін
- Е. Карбоксигемоглобін

20. Після ремонту автомобіля в гаражному приміщенні водій потрапив до лікарні з симптомами отруєння вихлопними газами. Концентрація якого гемоглобіну в крові буде підвищена?

- А. Метгемоглобіну
- В. Карбгемоглобіну
- С. Оксигемоглобіну
- Д. Гліколізованого гемоглобіну
- Е. Карбоксигемоглобіну

21. Чоловік знепритомнів в гаражі, де тривалий час ремонтував автомобіль при включеному двигуні. У крові у нього знайдено патологічне з'єднання гемоглобіну. Яке са-

ме?

- А. Карбоксигемоглобін
- В. Метгемоглобін
- С. Оксигемоглобін
- Д. Дезоксигемоглобін
- Е. Карбгемоглобін

22. Хворий В. 38 років, доставлений в приймальне відділення з ознаками гіпоксії, яув розвилася після отруєння чадним газом. Стан середньої тяжкості, тахікардія, задишка, АТ 160/100 мм рт.ст. Який механізм токсичної дії окису вуглецю на організм?

- А. Утворення карбоксигемоглобіну
- В. Утворення метгемоглобіну
- С. Порушення дисоціації оксигемоглобіну
- Д. Утворення карбгемоглобіну
- Е. Блокада кальцієвих каналів еритроцитів

23. До лікарні доставлено чоловіка у не-притомному стані після отруєння чадним газом. Гіпоксія у нього обумовлена появою в крові:

- А. Метгемоглобіну
- В. Карбгемоглобіну
- С. Оксигемоглобіну
- Д. Карбоксигемоглобіну
- Е. Дезоксигемоглобіну

24. Хворий надійшов в реанімаційне відділення з сильним переохолодженням тіла. Який тип гіпоксії у даного хворого?

- А. Гіпоксичний (гіпобаричний)
- В. Гемічний
- С. Гіпоксичний (гіпербаричний)
- Д. Тканинний
- Е. Дихальний

25. У експериментальної тварини викликано отруєння уретаном. Який вид гіпоксії виник?

- А. Гемічна
- В. Тканинна
- С. Циркуляторна
- Д. Дихальна
- Е. Гіпоксична

26. Експериментальному тварині введений розчин калію ціаніду. Який тип гіпоксії буде спостерігатися у тварини?

- А. Гіпоксична
- В. Циркуляторна
- С. Тканинна
- Д. Гемічна
- Е. Дихальна

27. Хворий поступив у реанімаційне відділення у стані гіпоксії виникла внаслідок аспірації блювотних мас. Об'єктивно: стан важкий, шкірний покрив вологий, блідий з акроціанозом. Відзначається тахіпное, тахікардія, зниження артеріального тиску. Який з нижче перерахованих симптомів гіпоксії, яка гостро розвинулася, відноситься до термінових захисно-приспосувальних реакціями організму?

- A. Блідість шкірних покривів
- B. Зниження АТ
- C. Розвиток акроціанозу
- D. Тахікардія

E. Підвищення потовиділення

28. У чоловіка 36 років, який прибув на відпочинку в гори на висоту більше 2000 м над рівнем моря, спостерігалось збільшення частоти дихання, тахікардія, незначна зміна свідомості, яке нормалізувалось через дві доби. Цей процес називається:

- A. Компенсація
- B. Регенерація
- C. Гальмування
- D. Проліферація
- E. Адаптація

Ф.І.П. студента	Дата	Оцінка	Підпис викладача

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

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

**НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНІ
МАТЕРІАЛИ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ
ПОЗААУДИТОРНОЇ РОБОТИ
З ПАТОФІЗІОЛОГІЇ**

ЗАГАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ

**ТИПОВІ
ПАТОЛОГІЧНІ ПРОЦЕСИ**

**ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН ПОЗААУДИТОРНОЇ САМОСТІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ СТУДЕНТІВ
ЗА РОЗДІЛОМ:**

Загальна патологія. Типові патологічні процеси.

№ п / п	Тема	Сторінки
1.	Патофізіологія клітини	106-129
2.	ПІДСУМКОВЕ за темою «Типові патологічні процеси».	

Список навчально-методичної літератури

ОСНОВНА

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

ДОДАТКОВА

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

Тема № 1. ПАТОФІЗІОЛОГІЯ КЛІТИНИ

Актуальність теми. Порушення внутрішньоклітинного гомеостазу, які представляють суть ушкодження клітини, можуть виникати як у результаті безпосередньої дії на клітину патогенного агента, так і опосередковано, в результаті порушень сталості внутрішнього середовища організму.

Пошкодження клітини – типовий патологічний процес, основу якого становлять зміни внутрішньоклітинного гомеостазу, які призводять до порушення структурної цілісності клітини і її функціональних особливостей.

Загальна мета – ознайомитися з причинами виникнення основних форм пошкодження клітини і їх патогенетичним значенням.

Для цього необхідно уміти (конкретні цілі):

Визначення поняття «пошкодження клітини».

1. Аналізувати порушення структури, функції і метаболізму клітин в патогенезі клітинного пошкодження.
2. Аналізувати механізми пошкодження клітин в патогенезі типових патологічних процесів.
3. Застосовувати необхідні методи для експериментального моделювання пошкодження клітин.
4. Пояснювати загальнобіологічне значення пошкоджень клітин, їх роль в патології, зокрема, у виникненні і розвитку відповідних груп захворювань.

Для реалізації цілей навчання необхідні базисні знання-уміння.

1. Будова клітини (каф. гістології).
2. Функціональне значення різних субклітинних структур (цитоплазматичної мембрани, лізосом, мітохондрій, ядра, ендоплазматичного ретикулума) (каф. медичної біології, фізіології)

ЗАПИТАННЯ ЗА ТЕМОЮ

1. Поняття про пошкодження клітин.
2. Екзо- та ендогенні причини пошкодження клітин.
3. Пряма і опосередкована дія шкідливого агента на клітину.
4. Основні механізми ушкодження клітини: ліпідні, кальцієві, електролітно-осмотичні, ацидотичні, протеїнові, нуклеїнові.
5. Роль вільних радикалів у розвитку пошкодження клітини. Поняття про систему антиоксидантного захисту.
6. Прояви ушкодження клітини – структурні та функціональні.
7. Поняття про «некроз» і «апоптоз». Роль апоптозу в розвитку хвороб. Морфологічна характеристика некрозу і апоптозу.
8. Принципи цитопротекторної терапії.

ТЕОРЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ КЛІТИНИ. ПОШКОДЖЕННЯ КЛІТИНИ

Клітина – один з гістологічних елементів організму. Людський організм складається з 10^7 клонів клітин, що включають близько 60 трильйонів одиниць. Виконання роботи того чи іншого органу в кінцевому рахунку визначається структурно-функціональним станом даних елементарних утворень. Взаємодія реагуючих систем організму з етіологічними факторами, особливо на тлі несприятливих умов, пошкоджують клітину: порушується функція органів і систем – розвивається хвороба.

Для свого росту, диференціювання (спеціалізації), функціонування, пристосування і виживання клітина

- ✓ підтримує власний гомеостаз,
- ✓ здійснює обмін речовин та енергії,
- ✓ реалізує генетичну інформацію і передає її потомкам,
- ✓ синтезує компоненти міжклітинної речовини,
- ✓ прямо або опосередковано (через інші гістологічні елементи) бере участь у виконанні всіх функцій організму.

Тобто, клітина є елементарною частинкою живих систем будь-якого рівня, але і сама представляє саморегулюючу систему. Ось чому пошкодження клітини або групи клітин, порушуючи природну їх інтеграцію і кооперацію в органі і організмі, служить матеріальною основою патології, що розвивається.

Перша наукова теорія про роль клітинних порушень в патології організму була сформульована німецьким патологом **Рудольфом Вірховим**, який головним у будь-якій хворобі людини вважав пошкодження клітин відповідних органів. Проте, хоча роль клітинних ушкоджень є, по суті, базою будь-якого захворювання, все ж хвороба наразі розглядається як страждання організму у цілому, оскільки із закономірною неминучістю в патологію втягується весь організм, як єдине ціле.

Будь-яка клітина або функціонує в діапазоні норми (гомеостаз), або **пристосовується** до життєдіяльності в екстремальних умовах (адаптація), або гине при перевищенні її адаптивних можливостей (некроз) або впливі відповідного сигналу (апоптоз).

Гомеостаз (від греч. *homos* – один й той же, однаковий + *statis* – стояння, нерухомість) – метаболічна та інформаційна рівновага клітин однією з одною, міжклітинним матриксом, рідинами організму і гуморальними факторами.

Гомеостаз – оптимальний метаболічний рівень нормальної клітини, що відповідає умовам (вимогам) середовища. Терміни «гомеостаз», «гомеостатична рівновага», зазвичай, застосовують по відношенню до неушкодженої клітини і здорового організму.

Поняття «гомеостаз клітини» включає в себе ряд показників (констант): внутрішньоклітинну сталість іонів водню, електролітів, O_2 , субстратів для енергетичного і пластичного забезпечення життєдіяльності клітини, ферментів, нуклеотидів тощо.

Найбільш критичні для клітинного гомеостазу:

- внутрішньоклітинна концентрація іонів Na^+ (істотно менша, ніж поза клітиною),
- внутрішньоклітинна концентрація іонів K^+ (більша, ніж в міжклітинному просторі),
- внутрішньоклітинна концентрація іонів Ca^{2+} (практично немає в цитоплазмі, звідки Ca^{2+} постійно відкачується в так звані депо кальцію),
- внутрішньоклітинна концентрація іонів H^+ (рН близько 7,2),
- позаклітинна концентрація іонів Na^+ (істотно більше, ніж в клітині),
- позаклітинна концентрація іонів K^+ (менше, ніж в клітині),
- pO_2 .

Константи гомеостазу клітини залежать від:

- ❖ *структурно-функціонального стану* її різних мембран (плазмолемі, мітохондрій, лізосом та ін.) і органел, інтенсивності перебігу внутрішньоклітинних біохімічних процесів. Це своєрідна «метаболічна складова гомеостазу», яка визначається роботою виконавчого апарату клітини;

❖ *інформаційних процесів*. Нормальна життєдіяльність клітини неможлива без інформації, що надходить до неї із зовнішнього середовища. Дуже часто вона змінює параметри внутрішньоклітинної сталості, що є наслідком включення пристосувальних (адаптивних) програм, що дозволяють клітині оптимально пристосовуватися до конкретної ситуації відповідно до інформації, що надійшла. «Правильність» зміни констант внутрішньоклітинного гомеостазу та їх підтримка в межах норми в даному випадку визначається в першу чергу кількістю і якістю інформаційного забезпечення клітини (наявністю сигнальних молекул, рецепторів, пострецепторних зв'язків та ін.). Виконавчий апарат клітини виконує лише «отримані вказівки».

Отже, патологія клітини може виникнути і без первинного «полому» її виконавчого апарату, а через порушення в механізмах сигналізації, в так званій «**інформаційній складовій**» внутрішньоклітинного гомеостазу.

При взаємодії клітини з різними фізіологічними стимулами відбувається перехід на новий, частіше більш активний рівень життєдіяльності. При цьому параметри гомеостазу не виходять за межі максимально допустимих значень, а метаболічна активність і функціональні можливості клітини можуть значно підвищуватися. Така відповідь називається **адаптацією** клітини.

Адаптація (від лат. *adaptatio* – пристосування) – перебудова життєдіяльності і структур клітини у відповідь на зміни умов існування.

Ці зміни можуть бути як непатогенними, так і патогенними.

Адаптивні (пристосувальні) реакції клітин розвиваються внаслідок:

- одноразової дії шкідливого чинника,
- впливу постійно і/або тривалий час змінених параметрів фізико-хімічного оточення клітин,
- впливу інформаційних сигналів на клітину (або відсутності таких сигналів).

Зростає (або знижується) активність діючих програм, включаються нові, раніше репресовані, що призводить до збільшення синтезу ферментів, білків, аж до збільшення кількості клітинних органелів та їх гіпертрофії.

Незважаючи на існування безлічі **різних типів клітин**, адаптивні реакції в них частіше розвиваються у вигляді стереотипних, стандартних змін (наприклад, набрякання клітин і клітинних структур, їх гіпо- чи гіперфункції, атрофії, гіпертрофії, гіперплазії, метаблазії).

Таким чином, включаючи механізми адаптації (а це не що інше, як комплекс захисно-пристосувальних реакцій) клітина може тривалий час виконувати свою функцію в повному обсязі, але у вже змінених умовах.

Взаємодія клітини з **патогенним агентом** завжди супроводжується зміною її стабільно-динамічного стану (гомеостазу), що дуже часто проявляється різними структурними і функціональними порушеннями. Наявність останніх, ступінь їх вираженості, багато в чому визначається «потужністю» захисно-пристосувальних механізмів, в завдання яких входять (як і при відповіді на фізіологічний подразник) нормалізація клітинного гомеостазу і забезпечення її адекватного функціонування в умовах, що змінилися. Принципових відмінностей між механізмами адаптації на фізіологічний або патогенний подразник немає.

У зв'язку з цим можна спостерігати такі ситуації:

1. Активність (потужність) механізмів адаптації клітин така, що вони з успіхом нівелюють негативні ефекти патогенного агента (достатні резерви). Це забезпечує роботу клітини на новому, стабільно-динамічному рівні, при цьому параметри гомеостазу не виходять за гранично допустимі значення і пошкодження клітини не відбувається. Після припинення дії патогенного агента клітина може повернутися до вихідного стану.
2. Адаптаційні можливості клітини недостатні (недостатні резерви) для повного усунення дії патогенного агента. Параметри гомеостазу не можуть зберігатися в межах норми, що і проявляється у вигляді різних видів патології клітини. Процес, що передуює загибелі клітини і представляє собою початкові, оборотні стадії її пошкодження, отримав назву **паракнекроз** (від греч. *para* - пара, при + *nekros* - мертвий).

3. У міру виснаження захисно-пристосувальних механізмів або в силу їх недосконалості (вони самі можуть породжувати вторинні порушення – «ендогенізація патологічного процесу»), клітина підходить до наступного етапу відповіді на патогенний агент – **некробіозу** (від грец. *nekros* - мертвий, *bios* - життя). Це глибока, *частково необоротна* стадія пошкодження клітини, безпосередньо передує моменту її смерті.
4. Найбільш негативним результаомт відповіді клітини на патогенний агент є **некроз** – посмертні зміни незворотного характеру, що характеризуються ферментативним руйнуванням клітинних структур і денатурацією її білків. Як правило, некроз настає слідом за некробіозом. Між двома цими видами відповіді існує **точка незворотності**, пройшовши яку, клітина втрачає будь-яку можливість залишитися живою. Цитологічними критеріями незворотності вважаються зміни ядра – його конденсація (*каріопікноз*), з подальшим розпадом на конденсовані грудочки (*каріореक्सис*) або розчиненням (*каріолізис*). За біохімічними критеріями клітина вважається загиблою з моменту повного припинення *синтезу АТФ*.

При взаємодії клітини з етіологічним фактором, незвичайним за своєю природою, або надзвичайного, екстремального характеру, етапності відповіді на них може не спостерігатися; в ній практично відразу розвивається ланцюг посмертних змін, тобто **некроз**. Пояснюється це наступним: на незвичайні за своєю природою патогенні агенти, в процесі еволюції в організмі не сформувалися механізми захисту від нього (вони раніше не зустрічалися і в організмі не сформувалися механізми захисту).

Існує й інший варіант загибелі клітини – **апоптоз** (від грец. *apo* - відділення, видалення + *ptosis* - падіння; дослівно в перекладі з грецької мови - *απόπτωσης* - «опадання листя»). Апоптоз визначають як програмовану клітинну смерть, в його розвитку активну роль відіграють спеціалізовані та генетично запрограмовані внутрішньоклітинні механізми.

Причини і види пошкодження клітини

Пошкодження клітини – типовий патологічний процес, основу якого складають порушення внутрішньоклітинного гомеостазу, що призводять до порушення структурної цілісності клітини і її функціональних можливостей.

У вченні про пошкодження клітини виділяють три розділи:

- ✓ патологія клітини в цілому;
- ✓ патологія окремих субклітинних структур і компонентів;
- ✓ патологія міжклітинної взаємодії та кооперації.

Причини пошкодження клітин

Класифікація за природою патогенних факторів:

1. **Фізичні фактори пошкодження клітини**
 - Механічні дії.
 - Термічні дії.
 - Зміни осмотичного тиску в клітинах.
 - Дія іонізуючої та ультрафіолетової радіації.
2. **Хімічні фактори пошкодження клітини**
 - Органічні і неорганічні кислоти і луги.
 - Солі важких металів.
 - Цитотоксичні з'єднання і лікарські засоби.
3. **Біологічні фактори пошкодження клітини**
 - Інфекційні агенти як самі по собі, так і у вигляді продуктів їх життєдіяльності або деградації.
 - Цитотоксичні чинники системи імунобіологічного нагляду.
4. **Надмірно високе або низьке функціональне навантаження.**

Класифікація в залежності від походження патогенних факторів:

1. **Екзогенні фактори пошкодження клітини**
 - Фізичні впливи.

- Хімічні агенти.
 - Біологічні фактори.
2. *Ендогенні фактори пошкодження клітини*
- Агенти фізичної природи.
 - Хімічні фактори.
 - Агенти біологічної природи.
3. *Інфекційно-паразитарні чинники:*
- Ендо- та екзотоксини мікроорганізмів.
 - Багатоклітинні і одноклітинні паразити.
4. *Фактори неінфекційного генезу:* агенти фізичної, хімічної або біологічної (але не інфекційної) природи.

Варіанти дії патогенних факторів на клітину

Пряме (безпосереднє, первинне) – виникає в результаті прямої дії на клітину факторів різної природи.

Опосередковане (непряме, вторинне) – виникає як наслідок первинних порушень сталості внутрішнього середовища організму.

Приклади опосередкованої дії на клітину патогенних факторів:

- Зміни нервових або ендокринних впливів на клітини і як наслідок – ефектів нейромедіаторів і гормонів (при стресі, шоці).
- Порушення системного кровообігу (при серцевій недостатності).
- Відхилення фізико-хімічних параметрів (при станах, що супроводжуються ацидозом, алкалозом, утворенням продуктів ПОЛ, дисбалансом іонів і води).
- Розвиток імунних і алергічних реакцій.
- Утворення надлишку або дефіцит БАР (факторів системи комплементу, гістаміну, кінінів, простагландинів, циклічних нуклеотидів).

Опосередковані пошкодження реалізуються через:

- ▲ систему медіаторів,
- ▲ порушення циркуляції оксигенованої крові в малому і великому колі кровообігу,
- ▲ порушення нейрогуморальної регуляції,
- ▲ зміни імунного статусу,
- ▲ зміни параметрів жорстких констант гомеостазу.

Пошкодження клітини може бути результатом дії не тільки патогенних факторів, а й наслідком **генетично запрограмованих процесів**. *Приклад:* загибель епідермісу, епітелію кишечника, еритроцитів та інших клітин в результаті процесу їх старіння. До механізмів старіння і смерті клітини відносять поступову необоротну зміну структури мембран, ферментів, нуклеїнових кислот, виснаження субстратів метаболічних реакцій, зниження стійкості клітин до патогенних впливів.

Типи (види) пошкодження клітини

Залежно від швидкості розвитку основних проявів порушень функції клітин:

- Гостре пошкодження. Розвивається швидко, і, як правило, в результаті однократного, але інтенсивного шкідливого впливу.
- Хронічне пошкодження протікає повільно і є наслідком багаторазового впливу, але менш інтенсивного по силі пошкодження агента.

Залежно від життєвого циклу клітини:

- Мітотичне пошкодження.
- Інтерфазне пошкодження.

Залежно від ступеня (глибини) порушення клітинного гомеостазу:

- Оборотно пошкодження.
- Незворотно пошкодження

Залежно від характеру взаємодії шкідливого чинника з кліткою:

- Прямі пошкодження.
- Опосередковані пошкодження.

Залежно від характеру ушкоджень викликаних певним патогенним фактором:

- **Специфічні пошкодження** – це порушення, викликані певним патогенним фактором *конкретних* структурно-молекулярних компонентів клітини або механізмів її інформаційного забезпечення (для *механічного* фактора специфічне ушкодження – порушення цілісності структур клітин, *холерний екзотоксин* активує утворення цАМФ у епітелії тонкого кишечника).
- **Неспецифічні ушкодження** – це стандартні, стереотипні зміни у клітинах, що виникають при їх взаємодії з широким спектром етіологічних чинників:
 - ❖ підвищення проникності мембран клітин;
 - ❖ активація вільнорадикальних і перекисних реакцій;
 - ❖ внутрішньоклітинний ацидоз;
 - ❖ денатурація молекул білків;
 - ❖ дисбаланс іонів і води;
 - ❖ збільшення обсягу (набухання) клітин;
 - ❖ зниження мембранного потенціалу.

Виявлення конкретного спектру *специфічних* і *неспецифічних* змін в клітинах органів і тканин дає можливість судити про характер і силу дії патогенного фактора, про ступінь і масштаб пошкодження, про ефективність (або неефективність) застосовуються для лікування медикаментозних і немедикаментозних засобів.

Патогенетичні варіанти пошкодження клітин:

- **Насильницьке ушкодження** розвивається при дії на початково здорову клітину різних факторів, інтенсивність яких перевищує звичайні впливи, до яких клітина адаптована.
- **Цитопатичний варіант** виникає в результаті первинного порушення захисно-компенсаторних гомеостатичних механізмів клітини.

Факторами, що запускають патогенетичні механізми ушкодження, є природні для даної клітини активуючі стимули, які в цих умовах стають ушкоджуючими. До цитопатичного варіанту відносяться всі види пошкодження клітини, що викликаються відсутністю будь-яких необхідних їй компонентів (при гіпоксії, голодуванні, гіпо- та авітамінозах, антиоксидантній недостатності, генетичних дефектах, нервово-трофічному пошкодженні та ін.).

Основні механізми пошкодження клітин (рис. 1).



Механізми порушення енергозабезпечення у пошкодженій клітині

1. Зниження інтенсивності ресинтезу АТФ в процесах гліколізу і тканинного дихання.

Причини:

- ✓ Дефіцит O_2 і/або субстратів метаболізму.
- ✓ Зниження активності ферментів тканинного дихання і гліколізу.
- ✓ Пошкодження і руйнування мітохондрій (в яких здійснюються реакції циклу Кребса і перенесення електронів до молекулярного O_2 , зв'язаний з фосфорилуванням АДФ).

2. Розлади механізмів транспорту енергії АТФ від місць ресинтезу до ефекторних структур клітини (рис. 2). Системи транспорту енергії можуть бути пошкоджені різними патогенними агентами, в зв'язку з чим (навіть на тлі високого загального змісту АТФ в клітині) може розвиватися дефіцит АТФ в енерговитратних структурах.

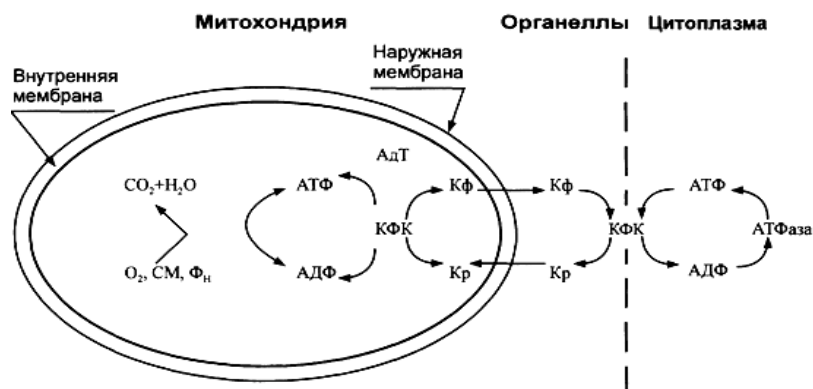


Рис. 2. Розлади механізмів транспорту енергії АТФ від місць ресинтезу до ефекторних структур клітини

3. Порушення використання енергії АТФ ефекторними структурами клітини

Порушення енергозабезпечення клітин і розлади їх життєдіяльності можуть розвиватися в результаті пошкодження механізмів утилізації енергії (за рахунок зменшення активності АТФаз):

- АТФази міозину,
- Na^+ , K^+ -АТФази плазмолемі,
- протонної і калієвої АТФази,
- Ca^{2+} -АТФази [Ca^{2+} -насос] та ін.

Зниження інтенсивності ресинтезу АТФ в процесах гліколізу і тканинного дихання, розлади механізмів транспорту енергії АТФ від місць ресинтезу до ефекторних структур клітини, не використання енергії АТФ ефекторними структурами клітини в сукупності призводять до розладу життєдіяльності клітини.

Механізми пошкодження клітинних мембран і ферментів

Пошкодження клітинних мембран і ферментів грає істотну роль в розладі життєдіяльності клітини, а також в переході оборотних змін в ній в незворотні.

1. Вільні радикали-окислювачі. У процесі нормальної життєдіяльності організму постійно утворюються *активні (вільні) радикали-окислювачі (ВР)*. Радикали мають непарну кількість електронів і легко вступають в різні хімічні реакції. Вільнорадикальні процеси і реакції ПОЛ – необхідна ланка таких життєво важливих процесів, як:

- транспорт електронів в ланцюзі дихальних ферментів,
- синтез простагландинів і лейкотрієнів,
- проліферація і диференціювання клітин,
- фагоцитоз,
- метаболізм катехоламінів та ін.

Надмірна активація вільнорадикальних і перекисних реакцій призводить до зміни фізико-хімічних властивостей ліпідів мембран і до утворення структурних дефектів в мембрані (так званих найпростіших каналів – кластерів).

Зміни фізико-хімічних властивостей ліпідів мембран призводить до зміни конформації ліпопротеїнових і білкових комплексів, пригнічення активності ферментних систем, що, в свою чергу, порушує рецепцію і процеси передачі гуморальних впливів, трансмембранного перенесення іонів, генерації і проведення нервових імпульсів, обміну речовин, міжклітинних взаємодій. Утворення трансмембранних каналів проникності (неконтрольований ток катіонів та ін. молекул органічних і неорганічних речовин в клітку і з неї) веде в кінцевому підсумку до загибелі клітини. Зміни

утворення структурних дефектів у мембрані, фрагментація мембран, веде до загибелі клітини.

Надмірній активації ПОЛ перешкоджають *чинники антиоксидантного захисту клітин*, які обмежують або навіть припиняють вільнорадикальні і перекисні реакції, тобто надають *антиоксидантний ефект*. Одним з таких процесів є взаємодія радикалів і гідроперекисів ліпідів між собою, що веде до утворення «нерадикальних» з'єднань.

2. Значна активація гідролаз. Склад і стан мембран можуть модифікувати не тільки вільнорадикальні і ліпопероксидні процеси, але також:

- ✓ *Ліпази:* мембранозв'язанні, лізосомальні, вільні (солубілізовані).
- ✓ *Фосфоліпази.*
- ✓ *Протеази.*

Механізм активації гідролаз патогенним фактором наступний. Патогенний фактор збільшує активність і/або вміст у клітині гідролаз, що призводить до інтенсивного гідролізу фосфоліпідів і білків мембрани, а також ферментів. Ці процеси значно підвищують проникність мембран і знижують кінетичні властивості ферментів.

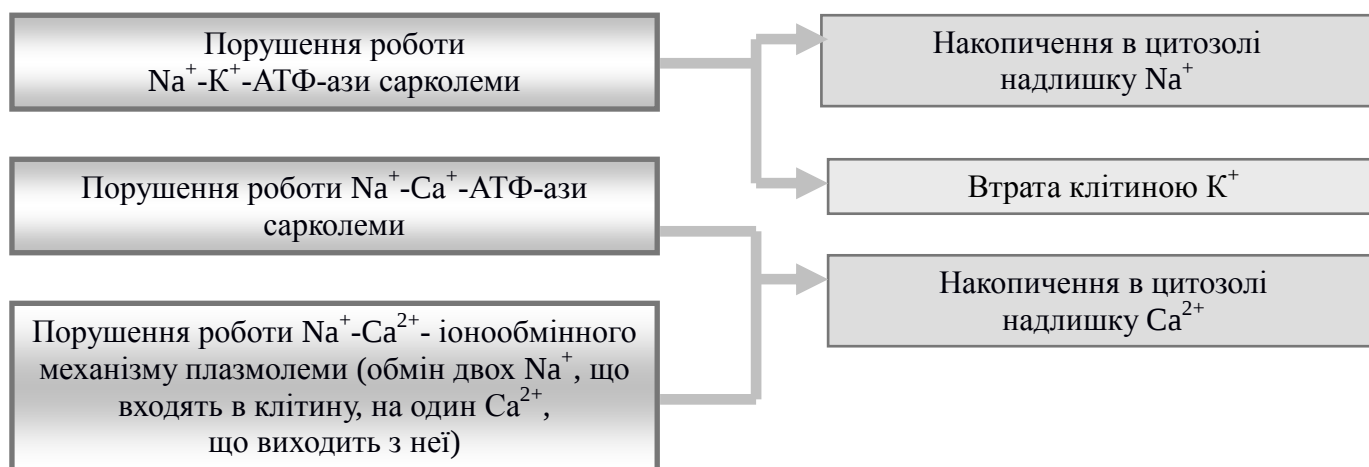
3. Занурення амфіфільних сполук у мембрану. Активація ліпопероксидних реакцій і гідролаз (головним чином ліпаз і фосфоліпаз) веде до накопичення у клітині амфіфільних речовин (гідроперекиси ліпідів, ВЖК, фосфоліпіди, зокрема гліцерофосфоліпіди, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатиділсерини), що в свою чергу призводить до масованого входження амфіфілів у мембрану і формування великих кластерів і мікророзривів у них.

4. Розлади реакцій поновлення мембран. Дія шкідливого чинника веде до істотного пригнічення репаративного ресинтезу ушкоджених або втрачених ліпідних, білкових, ліпопротеїдних, глікопротеїдних та інших молекул мембран, а також до їх синтезу *de novo*. Це, в свою чергу, призводить до недостатньої ефективності відновлення мембран і потенціюванню ступеня і масштабу ушкодження мембранного апарату клітин.

5. Порушення конформації макромолекул. Зміна конформації макромолекул порушує енергозабезпечення клітин і викликає відхилення фізико-хімічних параметрів клітини від норми. Це веде до змін третинної і четвертинної структури макромолекул, спотворює або повністю нивелює їх функції, в тому числі пригнічує каталітичну активність ферментів, що значно змінює фізико-хімічний стан клітинних мембран.

6. Перерозтягнення і розрив клітинних мембран. Розлади клітинного метаболізму ведуть до надлишку у клітинах гідрофільних молекул органічних сполук (МК, ПВК, альбумінів, глюкози та ін.) і іонів. Це значно збільшує осмотичний і онкотичний тиск у клітинах, викликає гіпергідратацію клітин і проявляється перерастягненням і розривом мембран набряклих клітин і мембранних органоїдів.

Механізм дисбалансу іонів та води у клітині (рис. 3).



Іонний дисбаланс характеризується зміною співвідношення окремих іонів в цитоплазмі і порушенням трансмембранного співвідношення іонів як по обидва боки плазмалеми, так і внутрішньоклітинних мембран. В найбільшій мірі це відноситься до K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , Тобто іонів,

які приймають участь в таких життєво важливих процесах, як збудження, проведення потенціалів дії (ПД), електромеханічне спряження та ін.

Наслідок іонного дисбалансу

- Гіпергідратація клітин.
- Гіпогідратація клітин.
- Порушення електрогенезу у клітині (зміна характеристик МП і ПД).
- Розлад життєдіяльності клітини.

Механізм порушення в геномі і/або порушення механізмів експресії генів

Генетичні порушення в клітині: пошкодження ядерного геному і/або механізмів експресії генів, реплікації і репарації ДНК, клітинного циклу – суттєві механізми альтерації, мають далекосяжні наслідки. Ці ушкодження особливо важливі для малігнізації клітин і процесів онкогенезу.

Пошкодження клітини і її загибель можуть статися при прямому або опосередкованому впливі на генетичний апарат клітини патогенних агентів різного характеру.

Найбільш значимі причини пошкоджень ДНК:

- руйнування фрагментів ДНК при впливі на неї надсильних патогенних агентів;
- розщеплення ДНК при значній активації нуклеаз (попередніх або що синтезуються *de novo*);
- деградація ДНК активованими трансферазами, що супроводжується розривами міжнуклеотидних зв'язків.

До генетичних порушень в клітині, які ведуть до розладів її життєдіяльності відносяться:

- ✓ Мутації.
- ✓ Експресія патогенного гена (?).
- ✓ Порушення експресії «нормального» гена.
- ✓ Проникнення в геном фрагмента чужорідної ДНК.
- ✓ Порушення реплікації, транскрипції, трансляції, репарації ДНК.
- ✓ Розлади клітинного циклу.

Механізм розладів регуляції функцій клітин

Порушення життєдіяльності клітини можуть бути результатом розладів одного або декількох рівнів реалізації регуляторних механізмів.

Всі види інформаційних міжклітинних взаємодій описані в рамках концепції «сигнал-відповідь», основи якої заклав *Пауль Ерліх*. Міжклітинні інформаційні взаємодії укладаються в наступну схему: сигнал → рецептор → другий посередник → відповідь.

Міжклітинні інформаційні сигнали

Сигнали

Передачу сигналів від клітини до клітини здійснюють сигнальні молекули (перший посередник), що виробляються в одних клітинах і специфічно впливають на інші – клітини-мішені. Специфічність впливу сигнальних молекул визначають рецептори клітини-мішені, що зв'язують тільки власні **ліганди** (сигнальні молекули). Всі ліганди (в залежності від їх фізико-хімічної природи) поділяють на полярні (гідрофільні) і аполярні (жиророзчинні).

Гідрофільні молекули (нейромедіатори, цитокіни, пептидні гормони, Аг) **НЕ проникають** через плазматичну мембрану і зв'язуються з рецепторами плазмолем (мембранні рецептори).

Жиророзчинні молекули (стероїдні і тиреоїдні гормони) проникають через плазмолему і зв'язуються з рецепторами всередині клітини (ядерні рецептори).

Рецептори

Описано три класи клітинних рецепторів: *мембранні, ядерні, сирітські*.

Розлади взаємодії БАР з клітинними рецепторами *змінюють характер клітинної відповіді* на регулюючий стимул. *Приклад:* накопичення токсичних продуктів ПОЛ при ішемії міокарда змінює фізико-хімічні властивості мембран. Це супроводжується порушенням реакцій серця на норадреналін і ацетилхолін, що сприймаються рецепторами мембрани клітин.

Патогенні фактори модифікують характер клітинної відповіді на регулюючий стимул шляхом:

- Зміни числа рецепторів клітини до БАР.
- Зміни чутливості рецепторів клітини до БАР.
- Порушення конформації рецепторних макромолекул.
- Зміни ліпідного оточення мембранних рецепторів.
- Модифікації характеру клітинної відповіді на регулюючий стимул.

Другі посередники

Внутрішньоклітинні сигнальні молекули (другі посередники) передають інформацію з мембранних рецепторів на ефектори (виконавчі молекули), що опосередковують відповідь клітини на сигнал. Другі посередники представлені численним класом сполук:

- ◆ циклічні нуклеотиди (цАМФ і цГМФ),
- ◆ інозітолтрифосфат,
- ◆ діацилглицерол,
- ◆ Ca^{2+} .

На рівні внутрішньоклітинних других посередників (**месенджерів**), що утворюються у відповідь на дію перших посередників (гормонів і нейромедіаторів), можливі численні розлади регуляції функції клітин. *Приклад:* порушення формування МП в кардіоміоцитах при накопиченні в них надлишку цАМФ (це є однією з можливих причин розвитку аритмій серця).

Відповіді клітин-мішеней

Функції клітин є наслідком реалізації генетичної інформації (наприклад, транскрипція, посттрансляційної модифікації) і вкрай різноманітні:

- ✱ зміни характеру функціонування,
- ✱ стимуляція або пригнічення активності,
- ✱ перепрограмування синтезів і т.і.

На рівні метаболічних процесів, які регулюються другими посередниками або іншими внутрішньоклітинними факторами, можливі численні розлади. *Приклад:* порушення активації клітинних ферментів (зв'язку з дефіцитом цАМФ або цГМФ), може істотно змінити інтенсивність метаболічних реакцій і як наслідок – привести до розладу життєдіяльності клітини.

ТИПОВІ ФОРМИ ПАТОЛОГІЇ КЛІТИН

Пошкодження клітин характеризується розвитком різноманітних змін не тільки в уражених клітинах, а й в інших гістологічних елементах, складових тканини, органах і їх системах.

Класифікація типових форм патології еkleктична. Історично вона включає: дистрофії, дисплазії, некроз, апоптоз, порушення окремих субклітинних структур і компонентів.

Дистрофії

Клітинні дистрофії – порушення обміну речовин, що супроводжуються розладом функцій клітин, пластичних процесів у них, а також структурними змінами, що ведуть до порушення життєдіяльності клітин.

Механізми дистрофій різноманітні. До числа провідних належать такі:

- *синтез* аномальних речовин, що в нормі не зустрічаються в клітині (наприклад, білково-полісахаридного комплексу – амілоїду);
- *надлишкове перетворення* одних сполук в інші (наприклад, жирів і вуглеводів у білки, вуглеводів у жири);
- *декомпозиція* (фанероз): розпад субклітинних структур і/або речовин (наприклад, білково-ліпідних комплексів мембран);
- *інфільтрація* клітин і міжклітинної речовини органічними і неорганічними сполуками (наприклад, ЛПНЩ і Ca^{2+} клітин інтими артерій при атеросклерозі).

Види клітинних дистрофій:

Основним критерієм класифікації клітинних дистрофій є переважне порушення метаболізм-

му окремих класів речовин. Згідно з цим, розрізняють:

- диспротейнози (білкові дистрофії),
- ліпідози (жирові дистрофії),
- диспігментози (пігментні дистрофії),
- вуглеводні та мінеральні дистрофії.

Окрему групу становлять тезаурисмози (хвороби накопичення).

Диспротейнози

Для білкових дистрофій характерна зміна фізико-хімічних властивостей клітинних білків і як наслідок – порушення їх ферментативної і структурної функцій.

Розрізняють зернисту, гіаліново-крапельну і гідропічну дистрофії. Ці різновиди диспротейнозів – послідовні етапи порушень обміну білків, що призводять до некрозу клітин.

Найчастіше диспротейнози є набутими (вторинними). Рідше зустрічаються первинні (успадковані і вроджені) їх варіанти. Зазвичай ці останні – результат ферментопатій і обумовлені порушеннями обміну амінокислот, наприклад цистеїну (цистиноз), фенілпіровіноградної кислоти (фенілкетонурія), тирозину (тирозиноз) і деяких інших.

Зерниста дистрофія. При зернистій дистрофії в цитоплазмі з'являються гранули (зерна) білка внаслідок його інфільтрації (проникнення) з міжклітинної рідини, перетворення вуглеводів і жирів у білки, розпаду ЛП цитоплазми і мембран і порушень енергозабезпечення клітин.

Гіалінова дистрофія. Характеризується накопиченням в цитоплазмі білкових гіаліноподібних ацидофільних включень – «крапель» (звідси інша назва цього різновиду дистрофії – «гіаліново-крапельна»). Одночасно з цим з'являються ознаки деструкції клітинних органел. Причина гіалінової дистрофії – значне підвищення проникності клітинних мембран.

Гідропічна дистрофія. Гідропічна (водяночна, вакуольна) дистрофія у вигляді наповнених рідиною вакуолей, набухання органел та інших ознак внутрішньоклітинного набряку розвивається при підвищенні онкотичного тиску у клітині і надлишкової гідратації білкових міцел. Найбільш часто гідропічна дистрофія спостерігається при впливі гіпоксії, іонізуючої радіації, мікробних і паразитарних токсинів.

Ліпідози

До ліпідів відносять різні за хімічним складом гідрофобні речовини. Для ліпідозів (жирових дистрофій) характерне збільшення вмісту внутрішньоклітинних ліпідів, поява ліпідів у клітинах, де вони в нормі відсутні, а також утворення ліпідів аномального хімічного складу.

Розрізняють ліпідози *первинні* (спостерігаються, як правило, при ферментопатіях: гангліозидліпідоз, цереброзидліпідоз, сфінгомелінліпідоз та ін.) і *вторинні* (викликані відмінностями патогенними факторами: етанолом, сполуками фосфору, чотирихлористого вуглецем, деякими ЛЗ – цитостатиками, антибіотиками, барбітуратами та ін.). Вторинні ліпідози, подібно диспротейнозів, найбільш часто виявляються в клітинах міокарда, печінки, нирок, мозку і носять відповідні назви (жирова дистрофія серця, печінки, нирок, мозку).

Вуглеводні дістофії

Вуглеводні дистрофії характеризуються порушеннями обміну полісахаридів (глікогену, мукполісахаридів) і глікопротейнів (муцину, мукоїдів).

Дистрофії при порушенні метаболізму полісахаридів. При порушеннях метаболізму полісахаридів у клітинах можна спостерігати зменшення вмісту вуглеводів (наприклад, глікогену при ЦД), відсутність вуглеводів (аглікогенози) і накопичення надлишку вуглеводів (наприклад, глікогенна інфільтрація клітин, глікогенози). *Причини цих дистрофій:* ендокринопатії (наприклад, інсулінова недостатність) і ферментопатії (відсутність або низька активність ферментів, які беруть участь у синтезі і розпаді вуглеводів)

Дистрофії при порушенні метаболізму глікопротейнів

Вуглеводні дистрофії, пов'язані з порушенням метаболізму глікопротейнів, характеризуються, як правило, накопиченням муцинів і мукоїдів, що мають слизову консистенцію (у зв'язку з цим їх називають також слизовими дистрофіями). *Причини:* ендокринні розлади (наприклад, недостат-

ня продукція або низька активність гормонів ЩЗ) і пряме пошкодження клітин різними патогенними факторами.

Пігментні дистрофії

Клітинні пігменти (хромопротеїди) – сполуки, що складаються з білка і хромофору. Види пігментів:

- гемоглобіногенні, або залізо залежні (феритин, гемосидерин, білірубін, гематоїдин, гематин, порфірин);
- протеїногенні, або тирозиногенні (меланін, адренохром, пігменти охронозу та ентерохромафінних клітин);
- ліпідогенні, або ліпопротеїногенні (ліпофусцин, гемофусцин, цероїд, ліпохроми).

Види диспигментозів

Пігментні дистрофії (диспигментози) класифікують в залежності від їх походження, механізму розвитку, структури пігменту, проявів і поширеності. Види пігментних дистрофій:

За походженням:

- Первинні (спадкові, природжені).
- Вторинні, набуті (виникають під дією патогенних агентів в постнатальному періоді).

За механізмом розвитку:

- Обумовлені дефектами ферментів (ферментопатії) метаболізму пігменту.
- Пов'язані зі зміною вмісту та/або активності ферментів транспорту пігментів через мембрани клітини. Викликані пошкодженням мембран клітин.
- Обумовлені накопиченням надлишку пігментів у фагоцитуючих клітинах.

За структурою пігменту:

- Гемоглобіногенні, залізо залежні
- Протеїногенні, тирозиногенні
- Ліпідогенні, ліпопротеїногенні

За проявами:

- Поява у клітині пігменту, відсутнього в ній у нормі.
- Накопичення надлишку пігменту, що утворюється в клітині в нормі.
- Зменшення кількості пігменту, що утворюється у клітині в нормі.

За поширеністю:

- Місцеві (регіонарні)
- Загальні (розповсюджені, системні).

Групи диспигментозів

- ❖ **Гемоглобіногенні (залізо залежні) диспигментози:** гемосидероз, гемохроматоз, гемомеланоз, порфірії, а також накопичення надлишку прямого білірубину в гепатоцитах. Більшість гемоглобіногенних пігментів відносяться до продуктів катаболізму Нв. Деякі з них (феритин, гемосидерин) утворюються за участю заліза, яке всмоктується в кишечнику. Найбільш частими з гемоглобіногенних диспигментозів є гемохроматоз і порфірія.
- ❖ **Протеїногенні (тирозиногенні) диспигментози** проявляються посиленням або послабленням пігментації тканин локального або загального характеру продуктами метаболізму тирозину.
 - *Посилення пігментації:* меланоз і охроноз.
 - *Послаблення пігментації* тканин або відсутність пігменту в їх клітинах: альбінізм.
- ❖ **Ліпідогенні диспигментози** характеризуються збільшенням кількості в клітинах пігментів ліпідного і ліпопротеїдного характеру: ліпофусциноз.

Мінеральні дистрофії

З мінеральних дистрофій найбільше значення мають порушення обміну кальцію, калію, заліза, цинку, міді у вигляді відкладення солей цих хімічних елементів (наприклад, кальцинози, сидероз, відкладення міді при гепатocereбральній дистрофії).

Тезауризмози (хвороби накопичення) – накопичення надлишку різних речовин у клітинах, що супроводжується порушенням їх структури і функції, а також інтенсивності і характеру мета-

болічних і пластичних клітинних процесів. Практично всі тезауризми – результат спадкових ферментопатій, що передаються, як правило, за аутосомно-рецесивним типом. В окремі групи прийнято виділяти хвороби накопичення лізосомні і пероксисомні.

Залежно від типу речовин, що накопичуються, тезауризми поділяють на ліпідні (ліпідози), глікогенові (глікогенози), амінокислотні, нуклеопротейнові, мукополісахаридні (мукополісахаридози), муколіпідні (муколіпідози). Найбільш поширеними різновидами тезауризмів є ліпідні і глікогенові.

Дисплазії

Дисплазії – порушення диференціювання клітин, що супроводжуються стійкими змінами їх структури, метаболізму та функції, які ведуть до порушення їх життєдіяльності

Диференціація клітин визначається генетичною програмою, але реалізація цієї програми істотною мірою залежить від складних взаємодій ядра і цитоплазми, мікрооточення клітини, впливу на клітину БАР і багатьох інших факторів. Саме тому навіть при одному і тому ж відхиленні в генотипі різних клітин прояви дисплазії можуть мати різноманітний характер.

Серед дисплазій виділяють *метаплазії*, що характеризуються заміщенням в конкретному органі характерних для нього клітин клітинами іншого типу. Клітинні дисплазії лежать в основі пухлинного росту і в клінічній практиці розглядаються як передракові стани.

Як правило, при дисплазіях клітини збільшені в розмірах, мають неправильну, химерну форму («клітини-монстри»), співвідношення різних органел в них непропорційне. Нерідко в таких клітинах виявляються різні вclusions і ознаки дистрофічних процесів.

Приклади дисплазій:

- Утворення мегалобластів у КМ при В₁₂-дефіцитній анемії.
- Поява серповидних еритроцитів при патології Нб.
- Наявність великих «нейронів-монстрів» при ураженні кори ГМ (туберозний склероз).
- Утворення багатоядерних гігантських клітин зі своєрідним розміщенням хроматину при хворобі Реклінгхаузена.

Приклади метаплазій:

- Хронічні запальні захворювання легенів, а також дефіцит вітаміну А, паління призводять до появи в одношаровому миготливому епітелії бронхів *острівців багатошарового плоского епітелію*.
- *Фіброзно-кістозна хвороба молочної залози*. У грудній залозі можлива поява клітин, характерних для апокринових потових залоз.
- *Хронічний цервіцит*. Можливе заміщення циліндричного епітелію багатошаровим плоским.
- *Берретта стравохід*. У результаті рефлюксу кислого вмісту шлунка багатошаровий плоский епітелій СО стравоходу заміщується одношаровим епітелієм, характерним для тонкої кишки.
- *Осифікуючий міозит*. Скелетні м'язові волокна заміщуються фіброзною тканиною, що містить осередки кісткової тканини.
- *Гетеротопна осифікація* можлива в рубцевій тканини (наприклад, у легенях).

ЗАГИБЕЛЬ КЛІТИНИ

Розвиток організму, формування тканин і їх функціонування відбувається за наявності балансу між проліферацією, диференціюванням і загибеллю клітин. Масову загибель клітин в ранньому онтогенезі називають запрограмованою. Клітини, які виконали свої функції, гинуть протягом усього життя організму. Клітини гинуть при пошкодженні і некрозі тканини, при різних захворюваннях, вибірково вражають окремі типи клітин (дегенерація).

Відомі два якісно різних варіанта загибелі клітин: **некроз і апоптоз**.

Некроз

Некроз (від грец. *nekros* - мертвий) – омертвіння, загибель клітин і тканин у живому організмі під впливом хвороботворних чинників. Некроз є завершальним етапом клітинних дистрофій або наслідком прямої дії на клітину ушкоджуючих факторів значної руйнівної сили.

Некроз:

- ✓ розвивається при надмірній альтерації клітини,
- ✓ не вимагає витрат енергії,
- ✓ генетично не контролюється («анархічний шлях загибелі»),
- ✓ становить загрозу оточуючим структурам (супроводжується розвитком запального процесу).

Некроз проявляється у набряканні, денатурації та коагуляції (злипання) цитоплазматичних білків, фрагментації ДНК, руйнуванні клітинних органел, перетравленні вмісту клітини лізосомальними ферментами, що вийшли з лізосом. Клітина набрякає і лопається. Вміст омертвілої клітини викидається в позаклітинне середовище, де частки мертвих клітин виловлюються спеціалізованими клітинами імунної системи, і ця захисна реакція організму супроводжується гострим запальним процесом в осередку некрозу.

Значення некрозу визначається його сутністю – «місцевою смертю» і виключенням з функції таких зон, тому некроз життєво важливих органів, особливо їх великих ділянок, часто веде до смерті. Такими є інфаркт міокарда, ішемічні некрози ГМ, некрози коркової речовини нирок, прогресуючий некроз печінки, гострий панкреатит, який ускладнився панкреонекрозом. Нерідко змертвіння тканини є причиною важких ускладнень багатьох захворювань (розрив серця при міомаліації, паралічі при геморагічному та ішемічному інсультах, інфекції при масивних пролежнях, інтоксикації у зв'язку з впливом на організм продуктів тканинного розпаду, наприклад, при гангрені кінцівки тощо) (рис.1).

Клінічні прояви некрозу можуть бути найрізноманітнішими. Патологічна електрична активність, яка виникає в ділянці некрозу в мозку або міокарді, може призводити до епілептичних нападів або серцевої аритмії. Порушення перистальтики в некротизованій кишці може викликати функціональну (динамічну) кишкову непрохідність. Часто спостерігаються крововиливи в некротизовану тканину, наприклад, кровохаркання (hemoptysis) при некрозі легені.

Паранекроз і некробіоз. Некрозу передують **паранекроз** (метаболічні і структурні зміни ще зворотні) і **некробіоз**. На етапі некробіозу патогенні зміни набувають незворотного характеру і призводять до некрозу. Основні ланки патогенезу некрозу ті ж, що і при пошкодженні клітин, але при розвитку некрозу вони максимально інтенсифіковані і розвиваються на тлі недостатності адаптивних механізмів (захисту і регенерації пошкоджених структур, компенсації порушених процесів у клітині).

Лізис і аутолиз. Некротизовані клітини піддаються деструкції (лізису) за допомогою лізосомних ферментів і вільних радикалів. Гідроліз внутрішньоклітинних компонентів і міжклітинної речовини відбувається під впливом ферментів лізосом ушкоджених клітин. Вивільненню лізосомних ферментів сприяє розвиток внутрішньоклітинного ацидозу. Деструкція пошкоджених компонентів клітин здійснюється за участю **активних форм O_2 і вільних радикалів**. Відомі факти інтенсифікації вільнорадикальних і ліпопероксидних реакцій при гострому запаленні, механічному пошкодженні, на певних етапах інфаркту міокарду, пухлинного росту (супроводжується загибеллю великої кількості як злоякісних, так і оточуючих нормальних клітин) та інших патологічних процесах. Ці два механізми забезпечують саморуйнування структур клітини (**аутоліз**).

Руйнування пошкоджених і некротизованих клітин відбувається і за участю інших клітин – фагоцитів, а також мікроорганізмів. На відміну від аутолітичного розпаду, останній механізм позначають як **гетеролітичний**.

Апоптоз

Апоптоз (від грец. *apoptosis* - «відпадає») – форма загибелі окремих клітин, що виникає під дією поза- або внутрішньоклітинних факторів, яка здійснюється шляхом активації спеціалізованих внутрішньоклітинних процесів, які регулюються певними генами.

Таким чином, апоптоз - **програмована загибель клітини**. У цьому його принципова відмінність від некрозу. Інша принципова відмінність апоптозу від некрозу полягає в тому, що програму апоптозу запускає інформаційний сигнал, тоді як некроз клітини розвивається під впливом пошкоджуючого агента. У фіналі некрозу відбувається лізис клітини і звільнення її вмісту в міжклітинний простір, тоді як апоптоз завершується фагоцитозу фрагментів зруйнованої клітини. Некроз - завжди патологія, тоді як апоптоз спостерігається в ході багатьох природних процесів, а також при адаптації клітини до пошкоджень факторами. Апоптоз - на відміну від некрозу - енергозавісний і вимагає синтезу РНК і білків.

В процесі апоптозу в клітці задіяні складні молекулярні каскади, в результаті реалізації яких відбувається зморщування цитоплазматичної мембрани, зменшення обсягу клітини, розриви ниток ядерної ДНК, конденсація хроматину по периферії ядра, подальший розпад ядра на частини. У кінцевій стадії апоптозу фрагментації піддаються самі клітини з формуванням так званих *апоптозних тілець* - оточених мембраною фрагментів клітин, що включають залишки органел, цитолемми, цитоплазми, хроматину. Клітини, що увійшли в апоптоз, і апоптозные тільца фагоцитуються макрофагами і гранулоцитами; при цьому викиду клітинного вмісту не відбувається (рис. 1).

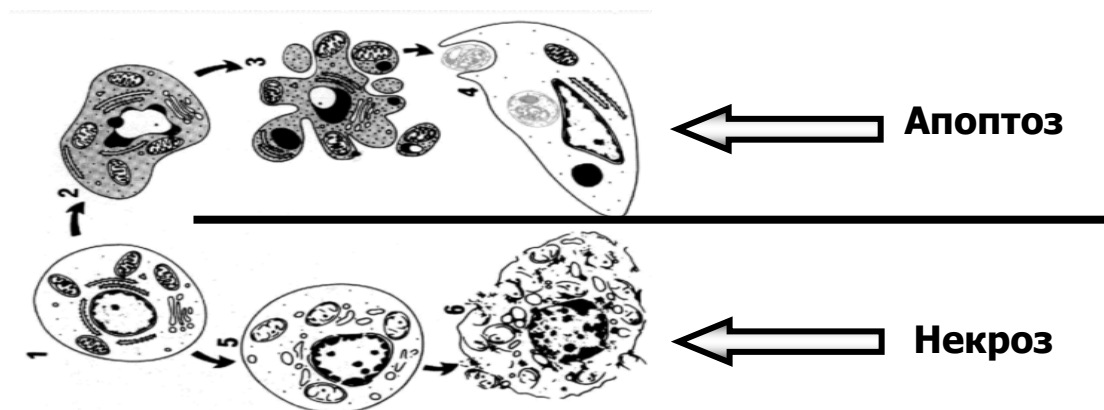


Рис. 1. Стадія видалення загиблих клітин при некрозі та апоптозі

Значення апоптозу. Апоптоз як генетично запрограмоване самогубство клітини грає ключову роль в ряді процесів розвитку організму, його нормальної життєдіяльності і регенерації тканин. Таке явище використовується живими організмами з метою контрольованого ліквідування клітин на різних стадіях розвитку особи.

- **Підтримка нормальних процесів морфогенезу.** Запрограмована загибель клітин – природний процес масової загибелі клітин і елімінації цілих клонів в ході ембріонального розвитку, гістогенезу і морфогенезу органів. В даному випадку мова йде про загибель клітин, які не досягли стану термінального диференціювання. Прикладом служить запрограмована загибель нейроblastів (від 25 до 75%) на певних етапах розвитку мозку. Апоптоз обумовлює правильне формування частин тіла в результаті відмирання непотрібних ділянок тканин; так, наші долоні формуються саме шляхом руйнування клітин у міжпальцевих проміжках.
- **Підтримка клітинного гомеостазу.** Клітини, які виконали свою функцію, гинуть шляхом апоптозу. Наприклад, загибель клітин в активно проліферуючих і самооновлюючихся популяціях – епітеліоцитів кишечника, зрілих лейкоцитів, еритроцитів. Загибель клітин, які виконали свою функцію, спостерігають при видаленні клонів імунокомпетентних клітин при імунній відповіді. Еозинофіли гинуть після дегрануляції. До відомих прикладів гормон-залежної апоптотичної загибелі клітин відноситься відторгнення ендометрія під час менструального циклу, атрофія простати після кастрації і регресія молочної залози після закінчення лактації.
- **Дегенерація.** При деяких патологічних станах спостерігають вибіркова загибель клітин, напр., у НС при бічному аміотрофічному склерозі (хвороба Шарко) і хворобі Альцхаймера. Вроджена форма бічного аміотрофічного склерозу обумовлена мутацією гену Cu/Zn-супероксиддисмута-

зи 1. Продукт дефектного гену не здатний пригнічувати ІЛ-1-конвертуючий фермент й ІЛ-1 β , який утворюється, впливає на рухові нейрони і викликає їх апоптоз.

- **Селекція різновидів клітин усередині популяції.** Ліквідації аутоагресивних Т-клітин в процесі розвитку тимуса або видалення лімфоцитів після реалізації імунної відповіді; усунення клітин тканин, які зазнали впливу цитотоксичних Т-лімфоцитів або природних кілерів. За допомогою апоптозу відбувається вибраковування непотрібних і небезпечних для організму клонів лімфоцитів (аутоагресивних). Порівняно недавно показано значення програмованої загибелі клітин в захисті «імунологічно привілейованих» зон (внутрішні середовища очей і сім'яників). При проходженні гістогематичних бар'єрів даних зон, ефекторні Т-лімфоцити гинуть. Включення механізмів їх смерті забезпечується при взаємодії Fas-ліганду бар'єрних клітин з Fas-рецепторами Т-лімфоцитів, тим самим запобігається розвиток аутоагресії.
- **Старіння** (наприклад, шляхом гормонозалежної інволюції клітин ендометрія і атрезії фолікулів яєчників у жінок в менопаузі, тканини простати і яєчок у літніх чоловіків).
- **Трансфекція.** Проникнення в клітину нуклеїнової кислоти вірусу (наприклад, при вірусному гепатиті, міокардиті, енцефаліті, СНІДі).
- **Пошкодження клітини.** Вплив на клітину агентів, що ушкоджують її, але не призводять до некрозу (наприклад, високій температурі, радіації, дії цитостатиків, гіпоксії) (**збільшення** інтенсивності цих впливів призводить до некрозу).
- **Пухлинне зростання** (апоптоз виявляється як при формуванні пухлинного вузла, так і при його деструкції).

Патологія, пов'язана з порушенням апоптозу

- ❖ **Захворювання, пов'язані з ослабленням апоптозу**
 - ✓ Автоімунні процеси.
 - ✓ Злоякісні пухлини.
- ❖ **Захворювання, пов'язані з посиленням апоптозу**
 - ✓ Вроджені аномалії (синдром Дауна та ін.).
 - ✓ Хвороби крові (цитопенії) – мієлодисплазії, тромбоцитопенії, апластична, В₁₂ і фолієводефіцитні анемії, нейтропенія.
 - ✓ Інфекційні (бактеріальні) захворювання.
 - ✓ Вірусні інфекційні захворювання (в тому числі СНІД). Індукторами апоптозу при СНІДі служать вірусні фактори, зокрема gp120, що взаємодіє з CD4.
 - ✓ Дистрофічні захворювання НС: бічний аміотрофічний склероз, хвороба Альцгеймера, спінальна м'язова атрофія.
 - ✓ Інфаркт міокарда (переважання апоптозу міоцитів в період «реперфузії» міокарда).
 - ✓ Токсичний гепатит (апоптоз гепатоцитів під дією отрут, в тому числі етанолу).

Механізм апоптозу

При реалізації апоптозу умовно можна виділити чотири стадії: ініціація → програмування → реалізація програми → видалення загиблої клітини.

1. Стадія ініціації

На цій стадії інформаційні сигнали рецептуються клітиною. Патогенний агент або сам є сигналом, або обумовлює генерацію сигналу в клітині і його проведення до внутрішньоклітинних регуляторних структур і молекул.

Ініціюють апоптоз стимули, які можуть бути трансмембранними або внутрішньоклітинними.

➤ Трансмембранні сигнали:

- Негативні сигнали: відсутність або припинення дії на клітину факторів росту, цитокінів, що регулюють розподіл і дозрівання клітини, а також гормонів, які контролюють розвиток клітин.

У нормі дію названих вище груп БАР на мембранні рецептори забезпечує *пригнічення* програми загибелі клітин і нормальну їх життєдіяльність. Навпаки, їх відсутність або зни-

ження ефектів «звільняє» програму апоптозу. Для нормальної життєдіяльності ряду нейронів необхідна постійна наявність нейротрофічних факторів. Їх усунення чи зниження ефектів на нервові клітини призводить до включення програми смерті нейрона.

- Позитивні сигнали в результаті генерують запуск програми апоптозу.
- Змішані сигнали є комбінацією впливів сигналів першої і другої груп. Так, апоптозу піддаються лімфоцити, які були простимульовані мітогеном, але не контактували з чужорідним Ag. Гинуть і ті лімфоцити, на які впливав Ag, але не отримали інших сигналів, наприклад мітогенного або від HLA.

➤ **Внутрішньоклітинні сигнали:**

Серед внутрішньоклітинних стимулів апоптозу зареєстровані надлишок H^+ , вільні радикали ліпідів та інших речовин, підвищена T° , внутрішньоклітинні віруси і гормони, які реалізують свій ефект через ядерні рецептори (наприклад, глюкокортикоїди).

2. Стадія програмування

На стадії програмування (контролю та інтеграції процесів апоптозу) спеціалізовані білки або реалізують сигнал до апоптозу шляхом активації виконавчої програми (її ефекторами є цистеїнові протеази – каспази і ендонуклеази), або блокують потенційно летальний сигнал.

Виділяють два (що не виключають один одного) варіанти реалізації стадії програмування: 1) шляхом *прямой активації* ефекторних каспаз і ендонуклеаз (минаючи геном клітини) і 2) *опосередкованої* через геном передачі сигналу на ефекторні каспази і ендонуклеази.

Пряма передача сигналу здійснюється через адапторні білки, гранзими і цитохром С.

Адапторні білки. В якості адапторного білка виступає, наприклад, каспаза-8. Так реалізують свою дію цитокіни Т-лімфоцитів-кілерів щодо чужорідних клітин, ФНП та інші ліганди CD95.

Цитохром С, який виділяється з мітохондрій разом з білком Араф-1 і каспазою-9 формує комплекс активації (апоптосому) ефекторних каспаз. Каспаза-8 і каспаза-9 активують ефекторні каспази (наприклад, каспазу-3), які беруть участь в протеолізі білків.

Гранзими. Виділяють цитотоксичні Т-лімфоцити, проникають у клітини-мішені через цитоплазматичні пори, попередньо сформовані перфорином. Гранзими активують аспартатспецифічні цистеїнові протеази клітини-мішені, що піддається апоптозу. Пряма передача сигналу спостерігається, зазвичай, у без'ядерних клітинах, наприклад у еритроцитах.

Опосередкована передача сигналу через геном. Кодується промоторами апоптозу.

Білки-інгібітори апоптозу (наприклад, продукти експресії антиапоптозних генів Bcl-2, Bcl-XL) блокують апоптоз (шляхом зменшення проникності мембран мітохондрій, тим самим зменшуючи ймовірність виходу в цитозоль одного з пускових чинників апоптозу – цитохрому С).

Білки-промотори апоптозу (наприклад, білки, синтез яких контролюється генами Bad, Bax, антионкогенів Rb або /t53) активують ефекторні каспази і ендонуклеази.

3. Стадія реалізації програми

Стадія реалізації програми апоптозу (виконавча, ефекторна) пляє у власне загибелі клітини, що здійснюється за допомогою активації протеолітичного і нуклеолітичного каскадів.

Безпосередніми виконавцями процесу «умертвіння» клітини є Ca^{2+} , Mg^{2+} -залежні ендонуклеази (каталізують розпад нуклеїнових кислот) і ефекторні каспази (піддають протеолітичному розщепленню різні білки, в тому числі білки цитоскелету, ядра, регуляторні білки і ферменти).

У результаті руйнування білків і хроматину в процесі апоптозу клітина піддається деструкції. У ній формуються і від неї відокремлюються фрагменти, що містять залишки органел, цитоплазми, хроматину і цитолемми – апоптозні тільця.

4. Стадія видалення фрагментів загиблх клітин

На поверхні апоптозних тілець експресуються ліганди, з якими взаємодіють рецептори фагоцитуючих клітин. Фагоцити швидко виявляють, поглинають і руйнують апоптозні тільця. Завдяки цьому вміст зруйнованої клітини не потрапляє у міжклітинний простір і при апоптозі відсутня запальна реакція. Ця ознака відрізняє апоптоз від некрозу, який супроводжується розвитком перинекротичного запалення.

Компенсаторно-приспосувальні процеси в клітині при її пошкодженні

Комплекс адаптивних реакцій клітин умовно поділяють на внутрішньоклітинні і міжклітинні, або системні.

Внутрішньоклітинні адаптивні механізми

До внутрішньоклітинних адаптивних механізмів відносяться такі реакції і процеси:

- ✓ компенсація порушень енергетичного забезпечення клітини;
- ✓ захист мембран і ферментів клітини;
- ✓ зменшення вираженості або усунення дисбалансу іонів і води в клітині;
- ✓ усунення дефектів генетичної програми клітини і механізмів її реалізації;
- ✓ компенсація розладів механізмів регуляції внутрішньоклітинних процесів;
- ✓ зниження функціональної активності клітин;
- ✓ регенерація;
- ✓ гіпертрофія; гіперплазія.

Компенсація енергетичних порушень

При пошкодженні клітини, як правило, в більшій чи меншій мірі пошкоджуються мітохондрії і знижується ресинтез АТФ в процесі тканинного дихання. Ці зміни служать сигналом для включення компенсаторних механізмів:

- збільшення продукції АТФ у системі гліколізу;
- підвищення активності ферментів, які беруть участь у процесах окислення і фосфорилування (при слабкому або помірному ступені пошкодження клітин);
- активація ферментів транспорту енергії АТФ (аденіннуклеотидтрансферази, КФК);
- підвищення ефективності ферментів утилізації енергії АТФ (АТФаз);
- обмеження функціональної активності клітини;
- зниження інтенсивності пластичних процесів у клітині.

Захист мембран і ферментів клітини

- Ферменти антиоксидантного захисту (СОД, інактивуюча радикали O_2 ; каталаза і глутатіонпероксидази, що розщеплюють відповідно H_2O_2 і ліпіди) зменшують патогенні ефекти вільнорадикальних і перекисних реакцій.
- Активація буферних систем клітини веде до зменшення внутрішньоклітинного ацидозу (внаслідок ацидозу – надлишкова гідролітична активність лізосомальних ферментів).
- Підвищення активності ферментів мікросом (особливо ферментів ендоплазматичної мережі) підсилює фізико-хімічну трансформацію патогенних агентів шляхом їх окислення, відновлення, диметилування та ін.
- Дерепресія генів має наслідком активацію синтезу компонентів мембран (білків, ліпідів, вуглеводів) замість пошкоджених або втрачених.

Механізми усунення дисбалансу іонів та води в клітині

При цьому найближчими завданнями є наступні:

- активація процесів енергетичного забезпечення іонних насосів;
- підвищення активності ферментів, які беруть участь у транспорті іонів;
- зміна інтенсивності і характеру метаболізму (наприклад, посилення гліколізу супроводжуються вивільненням K^+ , вміст якого у пошкоджених клітинах зменшений у зв'язку з підвищенням проникності їх мембран);
- нормалізація внутрішньоклітинних буферних систем (активація карбонатного, фосфатного, білкового буферів сприяє відновленню оптимального співвідношення у цитозолі і трансмембранного розподілу іонів K^+ , Na^+ , Ca^{2+} та ін., зокрема, шляхом зменшення у клітині H^+).
- зменшення дисбалансу іонів, в свою чергу, може супроводжуватися нормалізацією вмісту і циркуляції внутрішньоклітинної рідини, об'єму клітин та їх органел.

Механізми усунення генетичних порушень у клітині

- Усунення дрібномасштабних змін в геномі здійснюють деметилази. Вони видаляють метильні

групи і лігази, усувають розриви в ланцюгах ДНК, що виникають під дією іонізуючого випромінювання, вільних радикалів та ін.

- Особливе значення має репарація ДНК, як ексцизійна, так і рекомбінантна.
- Усунення порушень механізмів реалізації генетичної програми клітини може нормалізувати нуклео- і цитотомії, транскрипцію, трансляції та ін.

Приклад. Перепрограмування синтезів відбувається в порядку адаптації до постійно діючого фактору. Багато важливих для клітини білків кодуються кількома генами, експресія яких призводить до появи однотипних білків (колагену, актинії, глобінів, міозинів, кератинів і т.д.), що відрізняються функціональними параметрами у межах виконання однакової фізіологічної функції (сімейства колагену, актинії, глобінів тощо). Класичним прикладом такої адаптації є міозини (перепрограмування їх синтезів змінює контрактильні властивості м'язових волокон і кардіоміоцитів).

Механізми регуляції внутрішньоклітинних процесів

У пошкодженій клітині спостерігається корекція контурів зворотного зв'язку в метаболічних ланцюжках (наприклад, концентрація кінцевих продуктів за принципом позитивного або негативного зворотного зв'язку змінює активність ферментів на початку ланцюжка).

Зниження функціональної активності клітин

Важливим механізмом захисту клітини є зниження вираженості або повне припинення виконання клітиною її специфічних функцій. Це дозволяє перерозподілити ресурси і тим самим збільшити можливості адаптації клітини для компенсації змін, викликаних фактором, що ушкоджує. При цьому енергія, що йшла на виконання специфічної клітинної функції, дозволяє клітині легше компенсувати зміни метаболізму, викликані пошкоджуючим фактором. В результаті ступінь і масштаб пошкодження клітин при дії патогенного фактора істотно знижуються, а після припинення його дії зазначається більш інтенсивне і повне відновлення клітинних структур і їх функцій. До головних механізмів, які забезпечують тимчасове зниження функції клітин, можна віднести:

- зменшення ефекторних імпульсацій від нервових центрів;
- зниження числа або чутливості рецепторів на поверхні клітини;
- внутрішньоклітинне регуляторне пригнічення метаболічних реакцій;
- репресію активності окремих генів.

Стереотипні пристосувальні зміни

Адаптація клітин в умовах пошкодження відбувається не тільки на метаболічному і функціональному рівнях. Тривале, повторне або значне пошкодження веде до структурних перебудов у клітині, що мають адаптивне значення. Така адаптація до дії факторів відбувається шляхом стереотипних пристосувальних змін клітини або клітинної системи (атрофія, гіпертрофія, гіперплазія, метаплазія, дисплазія). Наприклад, в умовах хронічного венозного застою в печінці кисневе голодування гепатоцитів супроводжується їх атрофією.

Білки теплового шоку

При впливі на клітину ушкоджуючих чинників (зміни температури, гіпоксія, хімічні фактори, інфікування вірусом та ін.) відбувається інтенсифікація синтезу білків теплового шоку (HSP, від *Heat Shock Proteins*; по-іншому, білки стресу). Це може захистити клітину від пошкоджень і запобігти її загибелі. Найбільш поширені HSP з Мг 70 000 (hsp70) і 90 000 (hsp90). Механізм дії цих білків різноманітний і складається в регуляції збірки, згортання і розгортання інших білків. Таким чином білки стресу запобігають накопиченню у клітині білкових агрегатів. Прикладом підвищеної резистентності, зумовленої білками теплового шоку, можуть служити пухлинні клітини, які експресують підвищений рівень HSP70, що захищає їх від пошкодження і загибелі.

Міжклітинні адаптивні механізми

Для міжклітинних (системних) механізмів адаптації до пошкодження характерна взаємодія клітин одна з одною. Така взаємодія здійснюється декількома шляхами.

Шляхи взаємодії

- Обмін метаболітами, місцевими БАВ – цитокінами, іонами.

- Реалізація реакцій системи ІБН.
- Зміни лімфо- і кровообігу.
- Ендокринні впливи.
- Нервові впливи.

Приклади адаптивних механізмів

- ❖ **Гіпоксія.** Зменшення вмісту O_2 у крові (що призводить або може призвести до пошкодження клітин, перш за все, мозку) рефлекторно (через подразнення хеморецепторів) стимулює активність дихального центру. В результаті збільшується обсяг альвеолярної вентиляції, що ліквідує або зменшує дефіцит O_2 в крові і тканинах.
- ❖ **Гіпоглікемія.** Пошкодження клітин в умовах гіпоглікемії може бути зменшене внаслідок збільшення вироблення гормонів, що сприяють підвищенню в плазмі крові глюкози і транспорту її в клітини: глюкагону, адреналіну, глюкостероїдів, соматотропного гормону.
- ❖ **Ішемія** будь-якої ділянки тканини, як правило, супроводжується збільшенням притоку крові до тканин за колатеральними (обхідними) судинами.
- ❖ **Патогенні фактори антигенної природи** активують імунні механізми захисту. Імунна система за допомогою фагоцитів, Ат і/або Т-лімфоцитів інактивує ендо- та екзогенні Аг, здатні пошкодити клітини організму.

У нормі зазначені вище та інші системи забезпечують адекватне реагування організму в цілому на різні впливи ендо- та екзогенного походження.

У патології вони беруть участь в реалізації механізмів захисту, компенсації і відновленні пошкоджених структур та порушених функцій клітин, органів і тканин.

Підвищення стійкості клітин до пошкодження

Заходи і засоби активного підвищення стійкості інтактних клітин до дії патогенних факторів та стимуляції адаптивних механізмів при пошкодженні клітин наведені на рис. 2.



ЗАВДАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ САМОПІДГОТОВКИ

Тестові завдання

1. Наслідками активації перекисного окислення ліпідів клітинних мембран є:

1. зменшення гідрофобності ліпідів
2. зменшення іонної проникності мембрани клітини
3. порушення цілісності цитоплазматичної мембрани
4. зміна конформації рецепторних білків
5. гіпергідратація клітини
6. збільшення внутрішньоклітинного вмісту Ca^{2+}

Відповідь _____

2. Збільшення вмісту вільного іонізованого кальцію у клітині супроводжується:

1. збільшенням виходу іонів калію з клітини
2. інактивацією протеаз
3. гіпергідратацією клітини
4. активацією перекисного окислення ліпідів

Відповідь _____

3. Показниками пошкодження клітини є:

1. зменшення рН у клітині
2. зниження мембранного потенціалу
3. збільшення рН у клітині
4. збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів натрію
5. збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію
6. збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів калію

Відповідь _____

4. Пошкодження клітини може виникати внаслідок зміни генетичної програми клітини при:

1. експресії патологічних генів
2. репресії нормальних генів
3. транслокації генів
4. зміні структури генів
5. експресії генів головного комплексу гістосумісності

Відповідь _____

5. Вкажіть прояви дисбалансу іонів і во-

ди у клітині при ішемічному пошкодженні:

1. накопичення K^+
2. накопичення Na^+
3. зниження вмісту Cl^-
4. накопичення PO_4^{4-}
5. зниження вмісту H^+
6. гіпергідратація
7. накопичення HCO_3^-
8. накопичення OH^-

Відповідь _____

6. Які фактори сприяють ішемічному пошкодженню клітини:

1. підвищення функціональної активності клітини
2. зниження функціональної активності клітини
3. висока залежність енергетичного забезпечення клітини від окисного фосфорилування
4. висока залежність енергетичного забезпечення клітини від гліколізу
5. стимуляція інсуліном полегшеної дифузії глюкози
6. зниження температури клітини
7. зниженню внутрішньоклітинного вмісту відновленого глутатіону
8. зниження вмісту в клітині глікогену

Відповідь _____

7. Одним з наслідків ушкодження клітини є розлад регуляції внутрішньоклітинних процесів в результаті порушення:

1. взаємодії біологічно активних речовин з рецепторами клітин
2. ефектів других посередників, що утворюються у відповідь на дію гормонів і нейромедіаторів
3. метаболічних процесів, які регулюються циклічними нуклеотидами
4. активності клітинних ферментів
5. пермісивної дії ферментів

Відповідь _____

8. Вкажіть механізми пошкодження клітинних мембран:

1. інтенсифікація вільнорадикальних і ліпопероксидних реакцій

2. вихід лізосомальних гідролаз в цитозоль
3. активація мембранних і внутрішньоклітинних фосфоліпаз
4. активація транспорту глюкози в клітину
5. осмотична гіпергідратація клітини і субклітинних структур
6. адсорбція білків на цитолеммі
7. детергентна дія вищих жирних кислот і гідроперекисів ліпідів

Відповідь _____

9. Пошкодження клітини, обумовлене порушенням її енергетичного забезпечення, може виникнути при:

1. порушенні окисного фосфорилування в мітохондріях
2. пригніченні гліколізу
3. зниженні активності аденіннуклеотидтрансферази і креатинфосфокінази
4. зниженні активності Na^+ , K^+ -АТФази плазматичної мембрани
5. зменшення вмісту креатину
6. пригніченні глікогенолізу
7. зниженні активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази саркоплазматичного ретикулулу

Відповідь _____

10. Апоптоз відрізняється від некрозу наступним:

1. виникає при вираженому пошкодженні клітинних мембран, включаючи плазматичну
2. забезпечує видалення «зайвих» клітин у фізіологічних умовах
3. ініціює запалення
4. супроводжується «зморщуванням» клітин
5. в реалізації його механізмів грають роль лізосомальні ферменти
6. в реалізації механізмів апоптозу відіграють роль каспази цитозоля
7. генетична запрограмованість
8. може виникати при дефіциті гормональних чинників

Відповідь _____

11. Вкажіть речовини, що захищають клітину від дії вільних радикалів:

1. токоферолі
2. двовалентні іони заліза
3. супероксиддисмутаза
4. сульфатаза
5. пероксидази
6. глюкуронідаза
7. вітамін А

Відповідь _____

12. Вкажіть ферменти, що забезпечують антиоксидантний захист клітин:

1. супероксиддисмутаза
2. гіалуронідаза
3. фенілаланіндекарбоксилаза
4. глутатіонпероксидаза II
5. каталаза
6. A_2
7. аденіннуклеотидтрансфераза
8. глутатіонредуктаза

Відповідь _____

13. Вкажіть неферментні фактори антиоксидантного захисту клітин:

1. двовалентні іони заліза
2. глюкуронідаза
3. вітамін А
4. вітамін С
5. вітамін Е
6. глутатіон

Відповідь _____

14. Які речовини надають детергентну дію на клітинні мембрани:

1. неестерифіковані жирні кислоти
2. лізофосфоліпіди
3. лактат
4. жовчні кислоти
5. амінокислоти
6. глікоген

Відповідь _____

15. Надмірна активація вільнорадикальних і перекисних реакцій викликає:

1. конформаційні зміни ліпопротеїдних комплексів мембран клітини
2. інактивацію сульфгідрильних груп білків
3. активацію фосфоліпаз

4. пригнічення процесів окисного фосфорилування
5. зменшення активності Na^+ , Ca^{2+} -транسمембранного обмінного механізму
6. активацію функції мембранозв'язаних рецепторів

Відповідь _____

16. Вкажіть ферменти антимутаційної системи клітини:

1. рестриктаза
2. гістаміназа
3. гіалуронідаза
4. ДНК-полімераза
5. креатинфосфокіназа
6. ДНК-лігаза

Відповідь _____

17. Вкажіть неспецифічні прояви ушкодження клітини:

1. денатурація білка
2. посилення ПОЛ
3. ацидоз
4. набрякання клітини
5. накопичення плазматичних білків у клітині
6. делеція однієї з хромосом
7. гемоліз
8. порушення аксонного транспорту
9. лабілізація мембран лізосом

Відповідь _____

18. Які адаптивні зміни виникають при пошкодженні клітини?

1. Активація гліколізу

2. Активація переносників глюкози
3. Активація Na^+ , K^+ -АТФази при збільшенні внутрішньоклітинного Na^+
4. Активація факторів антиоксидантної системи
5. Збільшення транспорту Ca^{2+} в клітину
6. Вивільнення ферментів з лізосом
7. Активація ДНК-полімерази і лігази
8. Зниження функціональної активності клітини

Відповідь _____

19. Вкажіть клітинні органели, які, як правило, в першу чергу і в найбільшій мірі реагують на ушкоджуючі впливи:

1. ендоплазматичний ретикулум
2. рибосоми
3. лізосоми
4. комплекс Гольджі
5. мітохондрії

Відповідь _____

20. Чим супроводжується збільшення вмісту Ca^{2+} у клітині?

1. Активацією фосфоліпази A_2
2. Інактивацією фосфоліпази С
3. Активацією ПОЛ
4. Гіперполяризацією цитоплазматичної мембрани
5. Збільшенням вмісту вільного кальмодуліну
6. Збільшенням виходу K^+ з клітини
7. Гіпергідратацією клітини

Відповідь _____

Тестові завдання Крок-1

1. При синдромі реперфузії активуються процеси вільнорадикального окислення, що призводить до пошкодження клітинних мембран і порушення специфічних функцій клітин. Ці зміни пов'язані з надмірним накопиченням в цитоплазмі іонів:

- А. Кальцію
- В. Магнію
- С. Хлору
- Д. Натрію
- Е. Калію

2. У хворого 23-х років у результаті черепно-мозкової травми виник набряк мозку. Який механізм пошкодження клітин безпосередньо привів до набряку мозку?

- А. Електролітно-осмотичний
- В. Ліпідний
- С. Кальцієвий
- Д. Ацидотичний
- Е. Протеїновий

3. Виділяють декілька груп молекулярних механізмів, які мають важливу роль у патогенезі ушкодження клітин, що сприяє розвитку патології. Які процеси забезпечують протеїнові механізми ушкодження?

- A. Осмотичне розтягнення мембран
- B. Ацидоз
- C. Пригнічення ферментів
- D. Перекисне окислення ліпідів
- E. Активация фосфоліпаз

4. Під впливом іонізуючого опромінення або при авітамінозі Е у клітині спостерігається підвищення проникності мембран лізосом. До яких наслідків може призвести така патологія?

- A. Інтенсивний синтез енергії
- B. Часткове або повне руйнування клітини
- C. Інтенсивний синтез білків
- D. Відновлення цитоплазматичної мембрани
- E. Формування веретена поділу

Ф.І.П. студента	Дата	Оцінка	Підпис викладача

РЕЙТИНГ СТУДЕНТІВ

П.І.Б. _____

Факультет _____

Курс _____

Група _____

№ п/п	Тема заняття	Кількість балів	Підпис виклада- ча
2.	Типові порушення периферичного кровообігу і мікроциркуляції.		
3.	Запалення.		
5.	Гарячка.		
6.	Пухлини.		
7.	Гіпоксія.		
8.	ПІДСУМКОВЕ по темі «Типові патологічні процеси».		
Комп'ютерна атестація			

Підпис викладача:

ЕТАЛОНИ ПРАВИЛЬНИХ ВІДПОВІДЕЙ НА ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ КРОК-1

Тема 1: ТИПОВІ ПОРУШЕННЯ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ ТА МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ

Еталони правильних відповідей на тестові завдання Крок-1

№ Завдання	відповідь	№ Завдання	відповідь
1.	B	9.	A
2.	A	10.	A
3.	A	11.	D
4.	B	12.	D
5.	C	13.	A
6.	C	14.	E
7.	D	15.	D
8.	E		

Тема 2: ЗАПАЛЕННЯ.

Еталони правильних відповідей на тестові завдання Крок-1

№ Завдання	Відповідь	№ Завдання	Відповідь
1.	C	12.	C
2.	C	13.	B
3.	A	14.	B
4.	A	15.	A
5.	B	16.	A
6.	B	17.	D
7.	A	18.	E
8.	D	19.	E
9.	C	20.	D
10.	A	21.	A
11.	A	22.	A

Тема 3: ГАРЯЧКА

Еталони правильних відповідей на тестові завдання Крок-1

№ Завдання	відповідь	№ Завдання	відповідь
1.	A	9.	C
2.	A	10.	C
3.	A	11.	A
4.	A	12.	A
5.	E	13.	B
6.	E	14.	B
7.	D	15.	E
8.	D	16.	E

Тема 4: ПУХЛИНИ**Еталони правильних відповідей на тестові завдання Крок-1**

№ Завдання	відповідь	№ Завдання	відповідь
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 5: ГІПОКСІЯ**Еталони правильних відповідей на тестові завдання Крок-1**

№ Завдання	відповідь	№ Завдання	відповідь
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: ПАТОФІЗІОЛОГІЯ КЛІТИНИ**Еталони правильних відповідей на тестові завдання Крок-1**

№ Завдання	відповідь	№ Завдання	відповідь
1.	А	3.	С
2.	А	4.	В

Навчальне видання

РОБОЧИЙ ЗОШИТ З ПАТОФІЗІОЛОГІЇ

(Частина 2)

ЗАГАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ

**ТИПОВІ
ПАТОЛОГІЧНІ ПРОЦЕСИ**

В авторській редакції

Підписано до друку 30.09.2019 р.
Формат 60х84/8. Папір офсетний.
Друк цифровий. Гарнітура «Times New Roman».
Ум. друк. арк. 15,34. 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

