

# **ЗАГАЛЬНА ПАТОФІЗІОЛОГІЯ**

***Методичні вказівки  
для підготовки студентів до практичних занять  
(спеціальність «Медицина» і «Стоматологія»)***

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Харківський національний медичний університет**

# **ЗАГАЛЬНА ПАТОФІЗІОЛОГІЯ**

***Методичні вказівки***  
**для підготовки студентів до практичних занять**  
**(спеціальність «Медицина» і «Стоматологія»)**

Затверджено  
Вченою радою ХНМУ.  
Протокол № 3 від 28.03.2024.

**Харків**  
**ХНМУ**  
**2024**

Загальна патофізіологія : метод. вказ. для підготовки студентів до  
практ. занять (спеціальність «Медицина» і «Стоматологія» / упоряд.  
М. С. Мирошніченко, В. О. Бібіченко, М. О. Кучерявченко та ін. Харків :  
ХНМУ, 2024. 244 с.

Упорядники      М. С. Мирошніченко  
                         В. О. Бібіченко  
                         М. О. Кучерявченко  
                         О.О. Павлова  
                         О.М. Шевченко  
                         М. В. Ковальцова  
                         О. М. Коляда  
                         М. О. Кузнецова  
                         І. Ю. Кузьміна  
                         О. Ю. Литвиненко  
                         О. В. Морозов  
                         Н. А. Сафаргаліна-Корнілова

## ЗМІСТ

1. Предмет і задачі патофізіології. Методи патофізіологічних досліджень. Основні етапи розвитку патофізіології . . . . .	4
2. Патогенна дія фізичних факторів (іонізуючого випромінювання і термічних факторів) . . . . .	18
3. Патологія реактивності. Бар'єри. Порушення фагоцитозу . . . . .	43
4. Порушення імунологічної реактивності . . . . .	58
5. Алергія . . . . .	73
6. Типові порушення периферичного кровообігу та мікроциркуляції . . . . .	87
7. Запалення . . . . .	108
8. Гарячка . . . . .	128
9. Пухлини . . . . .	143
10. Гіпоксія . . . . .	162
11. Порушення вуглеводного обміну . . . . .	178
12. Порушення водно-сольового обміну . . . . .	201
13. Порушення кислотно-основного стану . . . . .	225

# 1. ПРЕДМЕТ І ЗАДАЧІ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ. МЕТОДИ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОСНОВНІ ЕТАПИ РОЗВИТКУ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ

**Кількість годин:** 2 академічні години.

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

**Мета заняття:**

**Загальна.** З'ясувати предмет і задачі патофізіології. Методи патофізіологічних досліджень. Основні етапи розвитку патофізіології. Визначити сутність патофізіологічного експерименту, його особливості та значення в медицині

**Конкретно:**

**Знати:** сутність гострого та хронічного експериментів, оцінити їх позитивні та негативні сторони та експерименту порівняно з методом спостереження.

**Вміти:** охарактеризувати основні етапи патофізіологічного експерименту та основні критерії для добору тварин в експерименті.

**Практичні навички:**

1. Скласти план проведення патофізіологічного експерименту та обрати вид лабораторної тварини відповідно до його мети.

2. Оцінити співвідношення експерименту з методом клінічного спостереження.

**Графологічна структура з теми «Предмет і задачі патофізіології. Методи патофізіологічних досліджень. Основні етапи розвитку патофізіології» додається.**

**Матеріальне та методичне забезпечення теми:**

1. Лекції.
2. Методичні розробки для викладачів.
3. Методичні вказівки для студентів.
4. Набір тестових завдань для визначення базового рівня знань.
5. Набір ситуаційних завдань для визначення заключного рівня знань.
6. Набір завдань «КРОК-1».
7. Таблиці та слайди.
8. Миші, щури, кролики, жаби.

9. Відеофільми.

10. Шприци та інший хірургічний інструмент, лямки, пневмограф, стінки для фіксації тварин, пінцет, ножиці.

### Орієнтована карта роботи студентів за темою

№ з/п	Етап заняття	Навчальний час, хв	Навчальні посібники		Місце проведення заняття
			Засоби навчання	Оснащення	
1	Визначення початкового рівня знань	10	Контроль теоретичної підготовки студентів програмованим методом за допомогою конструктивних відповідей на запитання білетів	Тест-контроль, запитання білетів	Навчальна кімната
2	Розбір теоретичного матеріалу	35	Розбір теоретичного матеріалу проводиться на основі контрольних запитань теми та задач «Крок-1»	Контрольні запитання теми, завдання «Крок-1»	
3	Проведення експерименту	30	Вступ і підготовка до постановки експерименту. Постановка експерименту	Миші, щури, кролики, жаби, стінки для фіксації тварин, пінцет, ножиці, шприци та інший хірургічний інструмент, лямки, пневмограф	
4	Заключний етап визначення рівня знань і вмінь. Підбиття підсумків	15	Визначення вихідного рівня сформованості знань та вмінь	Вирішення ситуаційних завдань	

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

Патофізіологія як наука – **фундаментальна медична наука**, як навчальна дисципліна – теоретичний медичний предмет, **основна теоретична медична дисципліна**.

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

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

#### **Задачі патофізіології:**

1. Вивчення **найбільш загальних питань патології**, пов'язаних із трактуванням **філософських аспектів медицини**. Саме патофізіологія досліджує і дає уявлення про проблеми загальної патології, що мають принципове методологічне значення для розуміння походження і сутності хвороби взагалі й окремих її форм, формування лікарського світогляду або мислення. До них відносяться:

- загальне вчення про хворобу;

- загальна етіологія;
- загальний патогенез;
- роль факторів зовнішнього і внутрішнього середовища в патології.

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

2. Вивчення **загальних закономірностей** походження, виникнення, розвитку, перебігу і наслідків хвороб.

3. Вироблення на основі вивчення загальних закономірностей при різних хворобах і патологічних процесах **принципів терапії**.

4. **Експериментальна розробка методів терапії**, які потім апробуються в клініці, а в разі успішної апробації впроваджуються в клінічну практику.

5. На базі теоретичних і прикладних знань сприяння **формуванню мислення лікаря**, тобто не тільки передача студенту сучасних знань, а й навчання його користуватися цими знаннями, щоб вміти вибудовувати в логічну систему ланцюг досліджуваних явищ.

### Складові частини патофізіології

#### **I. Загальна патологія.**

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

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

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

#### **III. Клінічна патофізіологія**

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

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

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

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

#### **Методи патофізіології**

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

**Для вивчення патологічних процесів використовують такі основні методи:**

*Метод виключення* – видалення або пошкодження того чи іншого органа (хірургічне, фармакологічне, фізичне, механічне). Дана методика застосовується давно. За допомогою її, наприклад, вдалося встановити, що цукровий діабет, його розвиток, пов'язані з порушенням функції острівцевого апарату підшлункової залози. Видалення одного з парних органів (нирка) дозволило вивчити компенсаторні та пластичні можливості органу, що залишився.

*Метод подразнення* – шляхом різних впливів змінюють функції різних органів. Подразнення блукаючого нерва викликає брадикардію, симпатичних нервів – звуження артерій.

*Метод включення* – введення різних речовин в організм (гормонів, ферментів, екстрактів із тканин, біологічно активних речовин та ін.). Потім отримані результати порівнюють з результатами аналогічних впливів при тих чи інших захворюваннях людини. Наприклад, при введенні медіаторів алергії спостерігають симптоми розвитку анафілактичного шоку.

*Метод порівняльної патології* – вивчення в порівняльному «еволюційному» аспекті різних патологічних процесів (лихоманки, запалення, гіпоксії). Правильний науковий аналіз реакцій людини на патогенний вплив вимагає більш повного знання шляхів і форм їх становлення в еволюції тваринного

світу. Блискуче розкрив значення цього методу І. І. Мечников при вивченні запалення і несприйнятливості до інфекційних процесів.

*Метод ізольованих органів* – встановлення характеру і ступеня ураження конкретного органу (серце, легені) і його внеску в розвиток недостатності кровообігу, дихання тощо.

*Метод парабіонтоза* – з'єднання двох тварин (парабіонтоз) через кровеносну і лімфатичну системи для вивчення взаємних гуморальних впливів (гормонів та інших метаболітів).

*Метод культури тканин* – виділення і культивування клітинних елементів різних органів і тканин – широко використовується для вивчення ролі окремих клітинних елементів в регуляції кровотворення та імунопоеза, механізмів малігнізації клітин, встановлення механізмів цитопшкоджуючої дії різних фармакологічних препаратів.

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

### **Поняття і категорії нозології**

**Загальна нозологія (вчення про хворобу)** (від грец. *nosos* – хвороба) відноситься до найдавніших проблем медицини. Основні категорії нозології – «здоров'я», «хвороби», «передхвороба», «норма», «етіологія», «патогенез» та ін. Стан здоров'я і хвороби, як правило, чергуються і переходять одне в інше часто без помітних меж. Для лікаря важливо знати загальні критерії, які б давали йому можливість безпомилково відрізнити здоров'я від хвороби.

«Здоров'я» і «хвороба» – це найбільш *загальні категорії медицини*.

**«Здоров'я – стан повного фізичного, духовного і соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороби і фізичних дефектів»** (ВООЗ).

*Основні критерії здоров'я:*

- рівноваженість організму і зовнішнього середовища;
- відповідність структури і функції;
- здатність організму підтримувати гомеостаз;
- повноцінна участь у трудовій діяльності.

Для постановки діагнозу «здоров'я» лікар проводить дослідження пацієнта і зіставляє отримані дані з **нормою**.

**Норма є притаманне більшості популяції, найбільш типове значення того чи іншого параметра.** З клінічної точки зору **норма** – це відносна категорія, що характеризує оптимальний параметр для людини в **кожній конкретній ситуації**.

Патофізіологи розглядають відносність норми в трьох аспектах:

1. *Історична відносність норми і деяких конкретних нормативів.* Різними поколіннями притаманні свої параметри функціонування – константи, характерні для більшості людей, можуть бути неоднакові в процесі

еволюційного розвитку (акселерація параметрів фізичного розвитку дітей 60–80-х років ХХ ст.).

2. *Географічна відносність норми.* Зовнішні умови в різних регіонах нашої планети неоднакові, що передбачає і різні параметри функціонування організму (вміст гемоглобіну в крові у горян вище, ніж у жителів рівнини).

3. *Ситуативна відносність норми.* Найбільш важливий тип норми з точки зору патофізіології клінічної медицини (при великому обсязі фізичного навантаження у здорової людини показники життєдіяльності організму виходять за межі статистичної норми – вагітності, стресі, втомі та ін.).

Все це підкреслює, що медична норма не типовий, статичний стандарт, а конкретний мінливий оптимум. Поняття норми включає в себе здатність організму пристосовуватися до певних впливів зовнішнього середовища і активно змінювати її в своїх цілях, що обумовлено різними пристосувальними механізмами.

У більшості спостережень захворювання виникає не відразу, а розвивається через стадію передхвороби (преморбідна стадія).

***Передхвороба – це зниження функціональної активності деяких пристосувальних механізмів організму, що веде до зменшення його адаптаційних можливостей.***

Передхвороба потрібно розглядати як можливість організму захворіти в результаті недостатності механізмів адаптації при дії несприятливих чинників. У ряді моментів передхвороба не переходить у хворобу (це в основному стосується її першого періоду). З тих чи інших причин (зниження інтенсивності або повне припинення дії патогенного агента, мобілізація додаткових механізмів адаптації та ін.) даний стан організму може знову перейти в категорію «здоров'я».

***«Хвороба – це особливий вид страждання, викликаний ураженням організму, окремих його систем різними пошкоджуючими факторами, що характеризується порушенням системи регуляції і адаптації та зниженням працездатності»*** (ВООЗ). Хвороба – це єдність і боротьба двох протилежних процесів: ушкодження і захисту.

***Основні критерії хвороби:***

- виникнення хвороби під впливом патогенних агентів;
- недостатня пристосованість до зовнішнього середовища;
- порушення життєдіяльності і працездатності.

Незважаючи на різноманітність хвороб, при них виявляються деякі загальні патологічні зміни, а саме: порушення загального і регіонарного кровообігу, запалення, лихоманка, гіпоксія, некроз, дистрофія та ін.

Залежно від їх властивостей і особливостей розрізняють: *патологічний процес, патологічний стан, патологічна реакція.*

***Патологічний процес*** – це динамічний стан патологічних і захисно-пристосувальних реакцій, що виникають в організмі при впливі патогенного

фактора на різні рівні його, що виявляється морфологічними, метаболічними і функціональними порушеннями.

Патологічними процесами є порушення периферичного кровообігу і мікроциркуляції, запалення, гіпоксія, некроз, голодування, рановий і інфекційний процес, пухлини та ін. Деякі патологічні процеси прийнято називати типовими.

**Типовий патологічний процес** – це патологічний процес, що трапляється у вигляді постійних сполучень або комбінацій, що сформувалися і закріпилися в процесі еволюції, який розвивається за загальними закономірностями, незалежно від викликаних його причин, локалізації і виду живого організму.

**Патологічний стан** – це стійке відхилення структури і функції органу або тканини від норми. Він має біологічно негативне значення для організму і мало змінюється в часі.

Розрізняють такі стани:

1) *Патологічні, обумовлені генетичними дефектами і пороками внутрішньоутробного розвитку*: полідактилія (наявність додаткових пальців на верхніх або нижніх кінцівках), вроджена клишоногість, «заяча губа» та ін.;

2) *патологічні, обумовлені раніше перенесеними патологічними процесами і хворобами*: сліпота після травми ока, розвиток горба після туберкульозу хребта, несправжні суглоби, втрата кінцівки або її частини та ін.

**Патологічна реакція** – це найчастіше короткочасна, незвичайна реакція організму на якийсь вплив, що не супроводжується тривалим і вираженим порушенням регуляції функцій організму і працездатності.

У клінічній практиці використовують і низку інших термінів, що відображають ті чи інші особливості розвитку і перебігу різних захворювань людини.

**«Ремісія»** (від лат. *remissio* – зменшення, ослаблення) – тимчасове поліпшення стану хворого, що характеризуються уповільненням або припиненням прогресування захворювання. Клінічно це виражається ослабленням, частково зворотним розвитком або повним зникненням проявів хвороби. Ремісія може бути характерним періодом розвитку низки захворювань, але це не видужання, бо вона знову змінюється загострення (рецидивом). У тих випадках, коли неможливо встановити причину, кажуть про *спонтанну ремісію, що виникла*.

**«Рецидив»** (від лат. *recidivus* – відновляється) – відновлення або посилення проявів хвороби після її тимчасового зникнення, ослаблення або припинення (ремісії).

Для деяких хвороб як інфекційного, так і не інфекційного генезу ймовірність виникнення рецидивів велика. До них відносяться: малярія, бруцельоз, подагра, ревматизм, шизофренія та ін. Розвиток рецидиву може повторювати первинну клініку захворювання, але не рідко і відрізняється за своїми проявами.

**Рецидив і ремісія** – два взаємопов'язані поняття. Рецидивуючий перебіг хвороби завжди передбачає присутність ремісії, тому причини і механізм розвитку рецидивів часто ті ж, що і в ремісії, тільки зі знаком мінус

(припинення або неадекватне лікування, зниження імунітету, порушення харчування тощо). Деякі захворювання мають свої специфічні механізми рецидивування (злоякісні пухлини).

«**Латентний перебіг**» (від лат. *Lateens* – прихований, невидимий). Сам термін говорить за себе, бо перебіг хвороби не виявляється зовні (малярія, токсоплазмоз, ревматизм).

«**Ускладнення**» (від лат. *Complication* – ускладнення) – це кожний патологічний процес, що приєднався до основного захворювання і не є обов'язковим при даному захворюванні, але в своєму виникненні зобов'язаний йому. Виникнення ускладнень пояснюється або єдністю причинного агента, або розвиненими під час основного захворювання порушеннями. Ускладнення тією чи іншою мірою сприяють погіршенню розвитку основного захворювання. Вони нерідко набувають основного значення в життєдіяльності хворого і можуть навіть бути причиною його смерті (виразкова хвороба – прорив виразки – перитоніт – смерть пацієнта).

«**Загострення**» (від лат. *Exacerbation* – загострення, спалах) – стадія перебігу хвороби, що характеризується посиленням наявних симптомів або появою нових. Наприклад, протягом гіпертонічної хвороби може загостритися розвитком гіпертонічного кризу.

#### **Форми і періоди (стадії) розвитку хвороби**

Існує велике різноманіття форм виникнення, перебігу та результатів хвороби. Кожне захворювання має свої певні особливості, які залежать від патогенності і тривалості дії причинного фактора, стану організму на момент його дії.

#### **Типові форми розвитку хвороб, що відображають тривалість розвитку хвороби:**

- блискавична – від декількох хвилин до декількох годин;
- найгостріша – до 4 днів;
- гостра – близько 5–14 днів;
- підгостра – 15–40 днів;
- хронічна – триває місяцями і роками.

#### **За характером клінічних проявів хвороби розрізняють такий її перебіг:**

- типовий – клініка захворювання характерна для даної нозологічної форми;
- атиповий – клініка захворювання характеризується відхиленням від звичайного перебігу і може проявлятися у вигляді наступних форм:
  - стерта (мовчазний або слабо виражений симптомокомплекс);
  - абортивна (скорочений перебіг, швидке зникнення симптомів і раптове одужання);
  - блискавична (швидкий розвиток і важкий перебіг захворювання).

#### **Періоди (стадії) розвитку хвороби**

*Латентна стадія* (інкубаційна, стосовно інфекційної патології). Триває від моменту впливу причинного фактора до появи перших симптомів

хвороби. Всі події, що відбуваються в цей період, в основному відповідають «передхвороби».

**Продромальна стадія** триває від перших ознак хвороби до повного прояву її симптомів. Наприклад, для корі характерним є поява плям Бельського-Коплика-Філатова, для гірської хвороби – немотивована ейфорія, рухова збудливість.

**Стадія виражених проявів (або розпалу хвороби)** характеризується повним розвитком клінічної картини.

**Вихід хвороби.** Спостерігаються наступні види результатів хвороби:

- одужання (повне і неповне);
- перехід в хронічну форму;
- смерть.

#### **Одужання**

**Повне одужання** – це стан, що характеризується повним відновленням нормальної життєдіяльності організму після хвороби. Повністю відновлюються його адаптаційні можливості, тобто стан організму відповідає визначенню поняття «здоров'я».

Необхідно пам'ятати, що *повне одужання не завжди означає повернення до вихідного стану* (формування сполучної тканини замість м'язової після абсцесу, апендектомії).

**Неповне одужання** характеризується недостатнім відновленням функцій організму збереження окремих функціональних відхилень після завершення хвороби. Адаптаційні можливості у даних людей знижені.

#### **Перехід в хронічну форму**

Перехід в хронічну форму – характеризується повільним перебігом хвороби з тривалими періодами ремісії (місяці, роки). Хронізація захворювання визначається особливостями патогенного агента (вірулентністю збудника, тривалістю його присутності та ін.) і реактивністю організму.

**Смерть** – це не миттєва дія: припинення життєвих функцій відбувається поступово, виділяють *декілька стадій вмирання організму: преагонія, агонія, клінічна та біологічна смерть*. Преагонію, агонію, і клінічну смерть відносять до термінальних станів.

**Термінальні стани** – це зворотні згасання функцій організму, що передували біологічній смерті, коли його адаптаційні механізми не здатні усунути наслідки дії етіологічного фактора. Без надання допомоги людині в цей період зазвичай настає біологічна смерть.

**Преагонія** (преагональний стан) характеризується розвитком гальмування в ЦНС, іноді з порушенням бульбарних центрів. Свідомість зазвичай збережена, але може бути затемнена, сплутана, очні рефлекси адекватні. Артеріальний тиск знижений, відзначається задишка. Тривалість агонії різна (години, доби) і закінчується вона дуже часто настанням *термінальної паузи*

(припиненням дихання і різким уповільненням серцевої діяльності, аж до її тимчасового припинення). Тривалість паузи від декількох секунд до 3–4 хв.

**Агонія** (від грец. *agonia* – боротьба) розвивається після термінальної паузи. Головною її ознакою є поява після паузи (апное) першого самостійного вдиху. Дихання поступово посилюється, а потім слабшає і припиняється («гаспінг»)-дихання від англ. *Gasp* – конвульсивний, спазматичний). Аналогічні зміни відбуваються і з показниками гемодинаміки. Свідомість відсутня, не визначаються очні рефлекси і реакція на зовнішні подразники. Періоди появи і припинення активності життєвих важливих функцій (дихання, серцево-судинної системи) можуть повторюватися неодноразово, але в середньому тривалість агонії 2–4 хв, хоча в деяких випадках вона може спостерігатися протягом декількох годин. На останніх етапах її розвитку АТ знижується практично до нуля, тони серця майже не визначаються, відмічається розширення зіниць і помутніння рогівки.

**Клінічна смерть** розвивається після припинення дихання і серцевої діяльності. Триває до настання незворотних процесів у вищих відділах ЦНС. На цьому етапі організм як ціле ще не загинув – в тканинах і клітинах його зберігаються енергетичні субстрати, тривають метаболічні процеси. При певних лікарських впливах (реанімаційних заходах) можна відновити життєдіяльність, аж до вихідного рівня.

Тривалість клінічної смерті в середньому в людини становить 3–4 хв, максимум 5–6 хв. Її тривалість визначається у кожної людини індивідуально і залежить від тривалості вмирання, віку, температури навколишнього середовища та ін.

**Біологічна смерть** – це вже не термінальний стан. Вона характеризується **незворотними** змінами в організмі і є кінцевою стадією його індивідуального існування. Висновок про настання біологічної смерті роблять на підставі наявності абсолютних її ознак: трупне охолодження, поява на шкірі трупних плям, трупне задубіння та ін.

### **Постановка експерименту.**

#### **Обговорення результатів та формулювання висновків**

##### **Знайомство зі складовими експерименту та вимогами до них.**

1. **Вибір об'єктів дослідів.** Лабораторні тварини. Гуманне поводження з тваринами – необхідна умова наукового експерименту.

2. **Підготовка тварин для дослідів.** Методи знеболювання тварин (загальне та місцеве знеболювання). Способи повного знеболювання тварини (децеребрація жаби, наркоз, курарезація). Способи часткового обмеження руху тварин (прив'язування, станки для фіксації тварин). Привчання тварин до лабораторної обстановки.

3. **Способи взяття крові в різних тварин** (взяття крові з поверхневих судин, із внутрішніх судин в ангіостомованих тварин). Ін'єкції під шкіру, у черевну порожнину, у вену собаки, кролика, морської свинки, жаби.

4. *Способи графічної реєстрації* скорочень серця, кров'яного тиску, дихання. Безкровні способи визначення кров'яного тиску.

5. *Експериментальні хірургічні операції*. Асептика та антисептика. Хірургічний інструментарій.

6. Особливості експериментального вивчення патологічних процесів на різних рівнях інтеграції. Методи молекулярної патології.

7. Критичне перенесення даних експерименту в клініку.

#### **Обговорення результатів досліджу**

У вступі вказати, що експеримент – найважливіший засіб вивчення законів природи, що має величезне значення для патофізіології. Експеримент дає можливість у найпростіших умовах відтворювати багато патологічних процесів. Він дає змогу розчленовувати складні патологічні явища на простіші. В експерименті вдається вивчити загальні закономірності та динаміку розвитку патологічних процесів. Значення експерименту полягає в тому, що він дає змогу здійснювати такі впливи, які на людині неприпустимі, простежити динаміку патологічного процесу в повному обсязі, глибше досліджувати його патогенез, здійснювати випробування нових засобів.

#### **Формулювання висновків щодо експерименту:**

1. Отримані дані в експерименті не можна механічно переносити на людину:

- фізіологічні процеси людини сильно модулюються соціальними факторами;

- самі фізіологічні процеси у людини і різних тваринних видів можуть відрізнятися, проте «тільки пройшовши через вогонь експерименту, медицина стане тим, чим має бути, тобто свідомою, а отже, завжди і цілком доцільно діючою» (І.П. Павлов).

2. Гострий дослід, дослід на ізольованих органах – метод аналітичного дослідження. Павловський етап у розвитку експериментального методу характеризується введенням хронічного експерименту як методу, необхідного «для отримання бездоганних аналітичних даних у багатьох випадках, а синтетично майже завжди» (І.П. Павлов).

#### **Завдання для самостійної роботи**

Необхідно скласти план проведення патофізіологічного експерименту та обрати вид лабораторної тварини відповідно до його мети. Оцінити співвідношення експерименту з методом клінічного спостереження. Розбір помилок з поясненням правильних відповідей.

#### **Перелік питань та робіт, що підлягають вивченню:**

1. Визначення поняття «патофізіологія».
2. Предмет, методи і задачі патофізіології.
3. Головні особливості та завдання патофізіологічного експерименту.
4. Співвідношення методу клінічного спостереження з патофізіологічним експериментом.

5. Чи можливий експеримент на людині?
6. Основні етапи патофізіологічного експерименту.
7. Назвіть імена відомих засновників методу наукового експерименту.
8. Укажіть роль різних учених у розвитку експериментальної патології та медицини.

**Перелік практичних навичок, якими необхідно оволодіти:**

- 1) методами проведення патофізіологічного експерименту;
- 2) підбором виду лабораторних тварин відповідно до його мети;
- 3) оцінкою співвідношення експерименту з методом клінічного спостереження.

**Ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань**

1. Хворий Д. (34 роки) скаржиться на болі в ділянці ясен верхньої щелепи, кровоточивість, незначне розхитування зубів. Діагностовано пародонтит. Що в даному випадку є типовим патологічним процесом?

*A. Карієс.*

*D. Біль.*

*B. Кровоточивість.*

*E. Почервоніння.*

*C. Запалення.*

2. Дитина (10 років) перенесла кілька атак ревматизму. При його клінічному обстеженні було встановлено, що мали місце запальні явища в суглобах і виявлялись ознаки недостатності мітрального клапана. Яке з патологічних явищ у даного хворого можна віднести до поняття «хвороба»?

*A. Ревматизм.*

*B. Порок мітрального клапана.*

*C. Артрит.*

*D. Запалення суглобів.*

*E. Недостатність мітрального клапана.*

3. В інфекційне відділення поступив хворий зі скаргами на біль в правому підберез'ї, загальну слабкість, жовтушність шкіри, знебарвлений кал. Об'єктивно: склери і шкіра жовтяничні, температура – 39 °С, печінка збільшена, кал ахолічний. Був поставлений діагноз – «гепатит». Якій стадії хвороби це відповідає?

*A. Виходу хвороби*

*D. Продромальний період.*

*B. Інкубаційний період.*

*E. Розпал хвороби.*

*C. Латентний період.*

4. Хворий Ж. (5 років) захворів гостро з підвищенням температури тіла до 38,2 °С, скаржився на біль при ковтанні. У ротовій порожнині висип яскраво-червоного кольору, почервоніння ясен в ділянці фронтальних зубів верхньої щелепи. Яке нозологічне поняття характеризує стан хворого?

*A. Рецидив хвороби.*

*D. Патологічна реакція.*

*B. Загострення хвороби.*

*E. Період ремісії.*

*C. Розпал хвороби.*

5. Хворий вперше надійшов у стаціонар з діагнозом – виразкова хвороба шлунка. У даний час скаржитись на болі в епігастральній ділянці, печію, нудоту, дьогтеподібне випорожнення. Як можна охарактеризувати такий стан хворого?

*A. Ускладнення.*

*D. Патологічна реакція.*

*B. Рецидив.*

*E. Патологічний стан.*

*C. Ремісія.*

6. Хворий звернувся до лікаря з причини фурункула (запалення волосяного фолікула) в області спини. Підвищення температури, ознак інтоксикації у хворого немає. Це найбільш ймовірно:

*A. Хвороба*

*D. Патологічний процес.*

*B. Патологічний стан.*

*E. –*

*C. Патологічна реакція.*

7. Жінка, яка лікувала зуби з приводу карієсу, через ускладнення погодилась на видалення зуба. Яке з патологічних явищ у жінки можна віднести до поняття «патологічний стан»?

*A. Підвищення температури.*

*D. набряк.*

*B. Почервоніння.*

*E. Відсутність зуба.*

*C. Припухлість.*

8. При стоматологічному огляді у пацієнта (37 років) було констатовано відсутність 1-го лівого верхнього премоляра. За словами пацієнта, зуб був видалений два роки тому в результаті пародонтозу. Яке явище спостерігається у пацієнта?

*A. Патологічний процес.*

*D. Хронічний процес.*

*B. Патологічна реакція.*

*E. Ускладнення.*

*C. Патологічний стан.*

9. У хворого з виразковою хворобою після проведеного лікування нормалізувалося травлення, зникли болі, покращився настрій, але через кілька тижнів знову з'явилися болі в епігастрії, печія, відрижка кислим. Як слід охарактеризувати такий перебіг хвороби?

*A. Продромальний період.*

*D. Рецидив.*

*B. Період ремісії.*

*E. Ускладнення.*

*C. Латентний період.*

10. Хворому з пневмонією призначено комплексне лікування: етіотропне, патогенетичне, симптоматичне. До етіотропних засобів фармакокорекції відносяться препарати, що впливають на:

*A. Причину розвитку захворювання.*

*B. Причину та умови розвитку захворювання.*

*C. Умови, які сприятимуть розвитку захворювання.*

*D. Причинно-наслідкові зв'язки.*

*E. Функцію хворого органу.*

### Еталони правильних відповідей на ситуаційні задачі

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C	A	E	C	A	D	E	C	D	A

### Рекомендації щодо оформлення результатів роботи

1. Письмова відповідь на тестові завдання (початковий рівень знань).
2. Результати експерименту оформляють у вигляді протоколу проведення експерименту з визначенням відповідних висновків.
3. Протокол рішення ситуаційних завдань з поясненням правильних відповідей.

### Література

#### Основна

1. Патофізіологія : підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін. ; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 6-е вид., виправл. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 752 с.
2. Атаман О.В. Патофізіологія : в 2 т. Т. 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Вінниця : Нова Книга, 2012. 592 с.
3. Атаман О.В. Патофізіологія: підручник : в 2 т. Т. 2. Патофізіологія органів і систем. Вид. 2-ге, стер. Вінниця : Нова Книга, 2017. 448 с.
4. Патофізіологія / за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 4-е вид., переробл. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. 752 с.
5. Сімеонова Н.В. Pathophysiology = Патофізіологія ; за наук. ред. В.А. Міхньова. Київ : ВСВ «Медицина», 2010. 544 с.
6. General and Clinical Pathophysiology / ed. by A.V. Kubyskin. Vinnitsia : Nova Knyha Publishers, 2011. 656 p.

#### Допоміжна

7. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. Robbins Pathology basis of disease. 8th ed. Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2010. 1450 p.
8. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навч. посіб. Вид. 3-є, доп. та перероб. Вінниця : Нова Книга, 2010. 547 с.

## 2. ПАТОГЕННА ДІЯ ФІЗИЧНИХ ФАКТОРІВ (ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ І ТЕРМІЧНИХ ФАКТОРІВ)

**Кількість годин:** 2 академічні години.

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

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

Вивчення в експерименті на тваринах дії високої й низької температури навколишнього середовища дозволяє розкрити механізми розвитку гіпер- і гіпотермії.

**Мета заняття:**

**Загальна** – охарактеризувати патогенну дію іонізуючого випромінювання на організм, охарактеризувати місцеві та загальні прояви радіаційного ушкодження, головні механізми їх розвитку для того, щоб у подальшому виробити вміння раціонально застосовувати профілактику та патогенетичне лікування променевої хвороби.

Охарактеризувати суть порушень, які виникають в організмі людини під впливом високої та низької температури, використовувати знання механізмів цих порушень у практиці при діагностиці та лікуванні перегрівання і гіпотермії.

### **Конкретно:**

#### **Знати:**

1. Механізми місцевих та загальних реакцій, які виникають при опроміненні.
2. Виявляти основні прояви променевого ураження, пояснювати механізм місцевої та загальної дії іонізуючої радіації на організм.
3. Охарактеризувати стадії перегрівання, основні явища перегрівання та їх механізми. Визначити поняття теплового і сонячного удару.
4. Охарактеризувати стадії гіпотермії, її основні прояви та їх механізми. Визначити поняття природної та штучної гіпотермії.
5. Охарактеризувати поняття «відмороження». Описати ступені відмороження.

#### **Вміти:**

1. Інтерпретувати поняття «іонізуюче випромінювання», «вільні радикали», «перекисне окислення ліпідів», «радіоліз води», «променева хвороба».
2. Пояснювати механізм місцевих та загальних реакцій, які виникають при опроміненні.
3. Виявляти основні прояви променевого ураження, пояснювати механізм місцевої та загальної дії іонізуючої радіації на організм.
4. Охарактеризувати стадії перегрівання, основні явища перегрівання та їх механізми, поняття теплового і сонячного удару, опіку.
5. Охарактеризувати стадії гіпотермії, основні прояви гіпотермії та їх механізми, поняття відмороження. Описати ступені відмороження.

#### **Практичні навички:**

1. Охарактеризувати іонізуюче випромінювання, його види та властивості.
2. Інтерпретувати процеси вільнорадикального окислення в нормі.
3. Пояснити механізми теплообміну організму із зовнішнім середовищем.
4. Пояснити корисний пристосувальний сенс компенсаторних реакцій, що розвиваються при підвищенні та зниженні температури навколишнього середовища.

**Графологічна структура з теми «Патогенна дія фізичних факторів» (іонізуючого випромінювання і термічних факторів) додається.**

#### **Матеріальне та методичне забезпечення:**

1. Лекції.
2. Методичні вказівки для викладачів.
3. Методичні вказівки для студентів;
4. Набір тестових завдань для визначення базового рівня знань;
5. Набір ситуаційних завдань для визначення заключного рівня знань;
6. Набір завдань «КРОК-1».
7. Набір схем і таблиць (презентація);
8. Відеофільми;

9. Для експерименту – експериментальні тварини: миші; штатив, термометр, кип'ятильник, скляна паличка, ванночки з льодом і водою.

### Орієнтована карта роботи студентів

№ з/п	Етап заняття	Навчальний час, хв	Навчальне забезпечення		Місце проведення заняття
			Засоби Навчання	Оснащення	
1	Визначення початкового рівня знань	10	Контроль теоретичної підготовки студентів програмованим методом за допомогою конструктивних відповідей на запитання білетів	Тест-контроль, питання білетів	Навчальна кімната
2	Розбір теоретичного матеріалу	35	Розбір теоретичного матеріалу проводиться на основі контрольних запитань теми та задач «Крок-1»	Контрольні запитання теми, задачі «Крок-1»	
3	Проведення експерименту	30	Вступ і підготовка до постановки експерименту. Постановка експерименту	Миші, штатив, термометр, кип'ятильник, скляна паличка, ванночки з льодом і водою	
4	Заключний етап визначення рівня знань і вмінь. Підбиття підсумків	15	Визначення вихідного рівня сформованості знань і вмінь	Вирішення ситуаційних завдань	

**Іонізуюче випромінювання (радіація)** – вид променевої енергії, яка, потрапляючи в певні середовища або проникаючи через них, спричиняє в них іонізацію. У більш вузькому сенсі до іонізуючого випромінювання **не відносять** ультрафіолетове випромінювання і випромінювання видимого діапазону світла, яке в окремих випадках також може бути іонізуючим. Випромінювання мікрохвильового і радіодіапазонів **не** є іонізуючим, оскільки його енергії недостатньо для іонізації атомів і молекул в основному стані.

#### Найбільш значимі наступні типи іонізуючого випромінювання:

• **Короткохвильове електромагнітне випромінювання (потік фотонів високих енергій):**

- рентгенівське випромінювання;
- гамма-випромінювання.

• **Потоки частинок:**

- бета-частинок (електронів і позитронів);
- альфа-частинок (ядер атома гелію-4);
- нейтронів;
- протонів, інших іонів, мюонів та ін.;
- осколків поділу (важких іонів, що виникають при поділенні ядер).

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

## **Вплив іонізуючих випромінювань на організм**

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

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

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

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

### **Пряма і непряма дія іонізуючого випромінювання**

В основі шкідливої дії радіації на органічні молекули можуть лежати два механізми.

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

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

Як видно, серед них є і радикали, і нерадикальні продукти. Гідроксильний радикал є потужним окислювачем і вважається найбільш хімічно активним продуктом радіолізу води. Гідратований електрон також має високу реакційну здатність, проте вже в якості відновника.  $\text{H}_2\text{O}_2$ , хоча і не є радикалом, являє собою дуже нестійке з'єднання і є джерелом радикальних продуктів. У присутності іонів  $\text{Fe}^{2+}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  розпадається з утворенням  $\text{OH}^\cdot$  (реакція Фентона).

Продукти радіолізу  $\text{H}_2\text{O}$  можуть дифундувати від місця утворення до життєво важливих молекул клітини і викликати їх модифікацію, тобто пошкодження.

При радіолізі  $\text{H}_2\text{O}$  відбувається зрушення кислотно-основного стану, зміни в окислювально-відновних процесах, що призводять до порушень обміну речовин в організмі. Продукти радіолізу активно вступають в реакцію з білковими молекулами, часто утворюючи токсичні сполуки. Утворюються виключно шкідливі для організму і реакційно здатні перекисні сполуки, які запускають цілий ланцюг послідовних біохімічних реакцій і поступово призводять до руйнування клітинних мембран (стінок клітин й інших структур). Це призводить до порушень життєдіяльності окремих функцій або систем організму в цілому.

### **Променева хвороба**

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

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

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

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

### **Гостра променева хвороба**

Яка саме система виявляється в конкретних умовах критичною, залежить як від рівня їх радіочутливості, так і від швидкості розвитку смертельних випадків при несумісним з життям пошкодженням даної системи.

Залежно від дози опромінення виділяють 4 клінічні форми ГПХ:

- **кістковомозкова (типова)** – 1–10 Гр, летальність – 50 %;
- **кишкова форма** – 10–20 Гр, смерть на 16–18-у добу в результаті інтоксикації продуктами кишкового вмісту;
- **токсемічна (судинна)** – 20–80 Гр, смерть на 4–7-му добу після опромінення;
- **церебральна** – понад 80 Гр смерть на 1–3-ю добу після опромінення.

#### **Типова (кістковомозкова) форма**

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

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

- легка (1–2 Гр);
- середньотяжка (2–4 Гр);
- важка (4–6 Гр);
- вкрай важка (більше 6 Гр).

#### **Періоди кістковомозкової форми ГПХ:**

- початковий (первинної реакції);
- «уявного благополуччя» (прихований);
- розпалу;
- відновлення.

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

Починається з моменту дії радіації і триває від декількох годин до 34 діб, тривалість залежить від дози.

*Показники первинної реакції:*

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

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

1. *Астеногіподинамічний*, що проявляється головним болем, запамороченням, різкою слабкістю, дратівливістю, безсонням, почуттям страху, збудженням.

2. *Гастроінтестинальний*, що характеризується блюванням, нудотою, втратою апетиту, слинотечею, рідше проносом. Синдром цей центрогенний

і мало залежить від пошкодження власне органів травлення. Патогенетично це пов'язане з утворенням радіотоксинів у результаті прямої шкідливої дії радіації і впливом їх на регуляторні структури ЦНС. Тому і клінічно первинна реакція дуже нагадує картину гострого отруєння.

3. *Серцево-судинний* – зниження АТ, тахікардія, аритмія, задишка.

4. *Гематологічний* – виникнення короткочасного лейкоцитозу із зрушенням лейкоцитарної формули вліво, лімфопенії, що досягає максимуму через 72 год після опромінення.

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

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

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

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

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

#### ***Період розпалу***

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

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

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

**Причини розвитку панцитопенії:** ураження ЧКМ, природна загибель зрілих формених елементів, що містяться в крові.

#### ***Геморагічний синдром***

Раніше за все з'являються крововиливи на слизових оболонках (СО) порожнини рота, потім виникає петехіальний висип на шкірі пахової ділянки, внутрішніх поверхонь стегон, гомілок і передпліч, крововиливи у підшкірну

клітковину. У важких випадках виникають носові і кишкові кровотечі, а також гематурія. При дослідженні очного дна – застійні явища з дрібними крововиливами. Крововиливи в мозок або мозкові оболонки супроводжуються появою вогнищевої неврологічної симптоматики, в легеневу тканину – кровохарканням, в ШКТ – дьогтеподібним калом (меленою).

### ***Астенічний синдром***

Включає в себе складний комплекс клінічних ознак, що виникають в результаті функціональних порушень ЦНС (загальна слабкість, запаморочення, непритомність, сонливість вдень, безсоння вночі та ін.).

### ***Орофарингеальний синдром***

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

### ***Гастроінтестинальний синдром***

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

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

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

### ***Період відновлення***

Починається з 45–50-х діб після опромінення.

- Починається звичайно з ознак нормалізації кровотворення. У периферичній крові з'являються спочатку поодинокі мієлобласти, промієлоцити, мієлоцити, моноцити і ретикулоцити, а в подальшому швидко (декілька днів) зростає кількість лейкоцитів, тромбоцитів і ретикулоцитів.

- При дослідженні ЧКМ спостерігаються всі ознаки його регенерації: збільшується кількість бластних форм, мітозів і мієлокаріоцитів.

- Одночасно з регенерацією кровотворення і збільшенням кількості нейтрофілів температура тіла знижується до нормальних цифр, поліпшується загальне самопочуття хворого.

- Зникає кровоточивість.

- Відбувається відторгнення некротичних мас і загоєння неглибоких ерозій на шкірі і СО.

- З 2–5 міс нормалізується функція потових і сальних залоз шкіри, відновлюється ріст волосся.

- Протягом тривалого часу залишаються явища астенізації, дисфункції ВНС, лабільність гемодинамічних і гематологічних показників.

- Відновлення змінених функцій йде повільно і характеризується

(особливо при важких формах ГПХ) тим, що поряд з регенерацією в пошкоджених органах тривалий час зберігається підвищена виснаженість і функціональна недостатність регуляторних процесів, особливо в серцево-судинній системі і НС.

- У випадку позитивного результату ГПХ період відновлення триває в цілому 3–6 міс, іноді до 1 року, повне відновлення, залежно від тяжкості променевої хвороби, може затягуватися на 1–3 рік.

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

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

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

У периферичній крові розвивається нейтрофільний лейкоцитоз із зрушенням лейкоцитарної формули вліво. Протягом перших 4–5 тиж після появи ознак відновлення хворі потребують лікування в стаціонарних умовах. У подальшому їх загальний стан поліпшується настільки, що вони можуть бути переведені на режим санаторію, де їх перебування доцільно протягом 1,5–2 міс. Після цього можна вирішувати експертні питання. Більшість хворих, що перенесли ГПХ III ст., до цього часу ще будуть мати місце виражені порушення, що знижують працездатність.

### **Кишкова форма**

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

### **Прояви:**

- Підвищення температури тіла, еритема шкіри, з першого дня нестримне блювання, пронос.

- У перший тиждень можливий короткий прихований період, коли випорожнення може тимчасово нормалізуватися.

- З 6–8-ї доби різке погіршення: важкий ентерит, зневоднення, кровоточивість, інфекційні ускладнення.

- Розвивається клінічна картина некротичної ентеропатії, клінічно виявляється підвищенням температури тіла (нерідко до +40 °С), рідкими або кашкоподібними випорожненнями, здуттям живота.

- При пальпації черевної порожнини зазвичай з'являються звуки плескоту і бурчання в ілеоцекальній ділянці.

- Некротична ентеропатія у важких випадках може ускладнитися інвагінацією, проривом кишки і розвитком перитоніту.

- В результаті атонії шлунка харчові маси можуть надовго затриматися в ньому.

- Порушуються процеси всмоктування в кишечнику, маса тіла прогресивно знижується.

- Кількість лейкоцитів у крові катастрофічно падає.

- Геморагії в СО кишечника й інфекційні ускладнення в ще більшому ступені обтяжують стан уражених хворих.

- Смерть настає зазвичай на 8–12-ту добу від переважного ураження кишечника, хоча такі постпроменеві зміни, як агранулоцитоз і тромбоцитопенія, а також крововиливи в різні органи і тканини, поряд з явищами бактеріємії неминуче будуть супроводжувати ці ураження.

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

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

#### **Токсемічна (судинна) форма**

Розвивається при дозі опромінення 20–80 Гр. Патогенетичною основою цієї форми поряд з проявами важких уражень кишечника є виражені ознаки судинних ушкоджень, загальна інтоксикація організму внаслідок глибоких змін в обміні речовин, розпад тканин кишечника.

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

#### **Прояви:**

- Прихований період відсутній або нетривалий.

- Відразу після опромінення можливий колапс.

- На 2–4-ту добу наростають загальна інтоксикація, гемодинамічні порушення, слабкість, головний біль, тахікардія, олігурія, азотемія.

- З 3–5-ї доби – загальноомозкові розлади і менінгеальні симптоми (набряк мозку).

- Приєднання інфекції посилює інтоксикацію, і постраждали швидко гинуть.

- Смерть настає в перші 4–7 днів після ушкодження внаслідок наростаючої інтоксикації тканинними метаболітами, іноді від розвитку - агранулоцитозу.

### **Церебральна форма**

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

- Провідним є судомно-гіперкінетичний синдром.

- Відразу після впливу іонізуючих випромінювань розвивається виражена і бурхлива первинна реакція: виснажлива блювота, пронос і так звана рання минуша недієздатність, що виявляється короткочасною (на 20–30 хв) втратою свідомості.

- Первинна реакція швидко змінюється депресією або, навпаки, підвищеною моторною збудливістю, судомами.

- Потім з'являються явища атаксії і некоординовані рухи. В подальшому настає прогресуюча артеріальна гіпотонія, колапс, кома і смерть від паралічу дихального центру. Така «блискавична», найгостріша форма невиліковна.

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

Тривала дія високої температури довкілля на організм у цілому призводить до **загального перегрівання організму (теплого удару)**. У неадаптованих людей теплові удари можуть розвиватися при температурі повітря вище 45–47 °С вже через 4–6 год.

### **Причини перегрівання**

Нормальна життєдіяльність можлива за умови збереження постійної температури тіла завдяки рівновазі між теплоутворенням і тепловіддачею.

При високій температурі повітря сталість температури тіла зберігається в основному завдяки *функції шкіри*, через яку здійснюється тепловіддача шляхом: випромінювання, проведення тепла, випаровування поту.

Коли температура навколишнього повітря дорівнює температурі тіла, тепловіддача здійснюється тільки завдяки потовиділенню.

**У зв'язку з цим перегрівання найчастіше настає у таких випадках:**

- 1) підвищена вологість;
- 2) висока температура повітря;
- 3) робота в щільному, погано вентильованому одязі.

### ***Фактори, що сприяють перегріванню:***

- 1) велике фізичне навантаження;
- 2) безвітря, недостатнє споживання води;
- 3) переїдання, ожиріння;
- 4) інфекції.

### ***Патогенез перегрівання***

1. З підвищенням температури повітря зростають потовиділення і випаровування. При температурі вище 35 °С людина втрачає за добу близько 5 л поту, що відповідає віддачі майже 3 000 ккал тепла.

2. Перебування в середовищі з високою температурою веде до прискорення обмінних процесів в організмі, що при зниженні тепловіддачі сприяє прогресуючому розвитку загального перегрівання.

3. Накопичення в організмі при перегріванні надлишкового тепла веде до порушення всіх обмінних процесів (перш за все порушуються білковий і водно-сольовий обміни).

4. Відбувається втрата організмом води, солей, настає денатурація білка.

5. При значному дефіциті води відбувається згущення крові, посилюється гіпоксія, погіршується кровообіг.

6. Найбільш чутлива до перегрівання ЦНС, тому в клінічній картині перегрівання переважають симптоми її ураження.

7. Морфологічні зміни при загальному перегріванні неспецифічні і зводяться до повнокров'я внутрішніх органів, не різко вираженого згущення крові, периваскулярних геморагій, явищ набряку легенів і головного мозку (ГМ).

8. Підвищення температури тіла до 42 °С і вище вважається критичним. Смерть настає від паралічу дихального центру.

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

**1. Період компенсації.** З огляду на відносну недостатність віддачі тепла шкірою мобілізуються інші шляхи тепловіддачі:

- розширення периферичних судин;
- прискорення кровотоку;
- посилення потовиділення;
- почастішання дихання (порушення дихального центру нагрітої кров'ю);
- зниження теплопродукції.

**2. Період збудження,** коли температура тіла починає підвищуватися.

Для нього характерне:

- занепокоєння;
- прискорене і поверхневе дихання;
- прискорення пульсу (тахікардія 130–140 ударів за хвилину);
- посилення обміну речовин (посилення виділення азоту із сечею – негативний азотистий баланс),
- підвищення рефлексорної діяльності, судомні посмикування.

**3. Період пригнічення:** порушення водно-електролітного обміну, згущення крові і підвищення її в'язкості (сприяє розвитку серцевої недостатності), зниження вегетативних функцій (дихання і АТ), зникнення рефлексів, клонічні судоми, коматозний стан.

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

**Тепловий удар** – патологічний стан, пов'язаний із максимальним накопиченням тепла в організмі.

Особливість теплового удару полягає у швидкому досягненні небезпечних для життя значень температури (ректальної) 42–43 °С. Тепловий удар – крайній варіант декомпенсації механізмів терморегуляції при теплових ураженнях внаслідок швидкого виснаження і зриву пристосувальних процесів, характерних для стадії компенсації при гіпертермії. Летальність при тепловому ударі досягає 30 %.

***Причини теплового удару:***

- дія теплового фактора високої інтенсивності;
- низька ефективність механізмів адаптації організму до підвищеної температури довкілля.

***Патогенез теплового удару:***

1. Перегрівання організму після короточасної стадії компенсації швидко призводить до зриву механізмів терморегуляції та інтенсивному наростанні температури тіла.

2. Розвивається гостра прогресуюча інтоксикація.
3. Наростає серцева недостатність.
4. Відбувається зупинка дихання.

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

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

Аміак і його похідні (як результат підвищеного протеолізу, порушеною ескреторної функції нирок і протеосинтетичної функції печінки).

Продукти порушеного ліпідного обміну (кетонові тіла – КТ), епоксиди, ліпопероксиди, гідроперекиси ліпідів, їх альдегіди та ін.).

Токсичні молекули середньої маси (500–5000 Д): поліаміни, олігосахара, олігопептиди, глікопротеїни та ін.

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

Найбільшу патогенну дію (поряд з іншими) надає інфрачервона частина сонячної радіації, тобто радіаційне тепло. Останнє на відміну від конвекційного і кондукційного тепла одночасно прогріває і поверхневі, і глибокі тканини організму. Крім того, інфрачервона радіація, діючи на весь організм, інтенсивно прогріває і тканину ГМ, в якому розташовуються нейрони центру терморегуляції. У зв'язку з цим сонячний удар розвивається швидко змінюється і загрожує смертельним результатом.

**Патогенез сонячного удару** – комбінація механізмів гіпертермії і власне сонячного удару. Провідними є різні ураження ЦНС.

**Наростаюча артеріальна гіперемія ГМ. Причини:**

✓ Підвищення температури мозку під впливом інфрачервоного випромінювання сонячного світла.

✓ БАР, що утворюється безпосередньо у тканині мозку: кініни, аденозин, ацетилхолін та ін.

Тривала дія тепла і різних вазодилаторів знижує нейро- і міогенний тонус стінок артеріол. Артеріальна гіперемія веде до збільшення кровонаповнення тканини. Для мозку, що знаходиться в замкнутому просторі кісткового черепа, це означає його здавлення.

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

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

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

З огляду на інтенсивне наростання гіпертермії і порушень життєдіяльності організму, сонячний удар чреватий високою ймовірністю смерті, а також розвитком паралічів, розладів чутливості і трофіки.

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

**Класифікація опіків**

За глибиною ураження опіки поділяють на поверхневі і глибокі.

### ***Поверхневі опіки:***

I ступінь – стійка гіперемія та інфільтрація шкіри;

II ступінь – відшаровування епідермісу та утворення пухирів;

III А ступінь – частковий некроз шкіри зі збереженням глибоких шарів дерми.

### ***Глибокі опіки:***

III Б ступінь – загибель всіх структур шкіри (епідермісу та дерми);

IV ступінь – омертвіння шкіри і глибоких шарів тканин.

### ***Патогенез термічних опіків***

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

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

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

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

### ***Причини гіпотермії:***

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

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

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

- Низька температура навколишнього повітря.
  - Підвищена вологість.
  - Висока теплоємність навколишнього середовища (наприклад, при зануренні в холодну воду).
  - Низький  $P_aO_2$  в навколишньому повітрі (наприклад, в умовах високогір'я).
- У цих умовах споживання  $O_2$  і здатність виробляти високу температуру в процесі фізичної активності буде знижено, що збільшує ймовірність розвитку гіпотермії.

### ***Патогенез гіпотермії***

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

### **Стадія компенсації гіпотермії**

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

#### 1. Активация екстрених адаптивних реакцій.

*Механізм розвитку стадії компенсації гіпотермії включає наступне:*

- Зміна поведінки індивіда має на меті його відхід з умов, в яких діє низька температура навколишнього середовища (відхід з холодного приміщення, використання теплового одягу, обігріву).
- Зниження ефективності тепловіддачі досягається завдяки зменшенню і припиненню потовиділення, звуження артеріальних судин шкіри і м'язів, у зв'язку з чим в них значно зменшується кровообіг.
- Активация теплопродукції завдяки збільшенню кровотоку у внутрішніх органах і підвищенню м'язового скорочувального термогенезу.

- Включення стресорної реакції (збуджений стан потерпілого, підвищення електричної активності центрів терморегуляції, збільшення секреції ліберинів у нейронах гіпоталамуса, в аденоцитах гіпофіза – АКТГ і ТТГ, в мозковій речовині надниркових залоз – КА, а в їх корі – кортикостероїдів, у щитоподібній залозі – тиреоїдних гормонів).

Завдяки комплексу зазначених змін температура тіла хоча і знижується, але ще не виходить за рамки нижньої межі норми. ***Температурний гомеостаз організму зберігається.***

2. Зазначені вище зміни *суттєво модифікують функцію органів і фізіологічних систем організму*: розвивається тахікардія, зростають АТ і серцевий викид, збільшується частота дихання, наростає кількість еритроцитів у крові.

3. Ці та деякі інші зміни створюють умови для *активації метаболічних реакцій*, про що свідчить зниження вмісту глікогену в печінці і м'язах, збільшення глюкози і вільних жирних кислот в крові, зростання споживання тканинами O<sub>2</sub>. Інтенсифікація метаболічних процесів поєднується з *підвищенням виділенням енергії у вигляді тепла і перешикоджає охолодження організму.*

4. Якщо причинний фактор продовжує діяти, то компенсаторні реакції можуть стати *недостатніми*. При цьому *знижується температура не тільки покривних тканин організму, але і його внутрішніх органів*, в тому числі й мозку. Останнє веде до *розладів центральних механізмів терморегуляції, дискоординації і неефективності процесів теплопродукції* – розвивається їх **декомпенсація**.

### **Стадія декомпенсації гіпотермії**

Стадія декомпенсації (дезадаптації) процесів терморегуляції є результатом *зриву центральних механізмів регуляції теплового обміну*. Температура тіла падає нижче нормального рівня (в прямій кишці вона знижується до 35 °С і нижче) і продовжує знижуватися далі. Температурний гомеостаз організму порушується – організм стає пойкилотермним.

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

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

- Порушення механізмів нейроендокринної регуляції обміну речовин і функціонування тканин, органів і їх систем.

- Дезорганізація функцій тканин і органів.

- Пригнічення метаболічних процесів у тканинах.

Ступінь розладів функції і обміну речовин прямо залежить від ступеня і тривалості зниження температури тіла.

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

Загибель організму при гіпотермії настає, як правило, при зниженні ректальної температури нижче 25–20 °С. У загиблих в умовах гіпотермії виявляють ознаки венозного повнокров'я судин внутрішніх органів, головного і спинного мозку; дрібно- і великовогнищового крововиливу в них; набряк легенів; виснаження запасів глікогену в печінці, скелетних м'язах, міокарді.

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

- **Гостре**, при якому людина гине протягом перших 60 хв (при перебуванні у воді при температурі від 0 °С до +10 °С або під дією вологого холодного вітру).

- **Підгостре**, при якому смерть настає до закінчення четвертої години перебування в умовах холодного вологого повітря і вітру.

- **Повільне**, коли смерть настає після четвертої години впливу холодного повітря (вітру) навіть при наявності одягу або захисту тіла від вітру.

### **Класифікація гіпотермії:**

1. Легкий ступінь – базальна температура 33–35 °С.

2. Помірний ступінь – базальна температура 28–32 °С.

3. Важкий ступінь – базальна температура <28 °С.

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

**Штучне зниження температури тіла (гібернація)**, що досягається під наркозом за допомогою фізичних впливів, застосовується в медицині (кардіо- та нейрохірургії) з метою зниження потреби організму в O<sub>2</sub> і попередження тимчасової ішемії мозку.

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

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

#### **Етіологія відмороження**

Безпосередньою причиною відморожень є дія низької температури на організм людини. Людський організм має систему терморегуляції, яка перешкоджає термічному ураженню тканин, але при дії ряду зовнішніх чинників ефективність терморегуляції знижується і виникають відмороження.

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

1. **Погодні умови.** Виникненню відморожень сприяють вологість і вітер. Найчастіше виникнення подібних травм можливе при позитивній температурі повітря, при сильному вітрі і високій вологості, які підсилюють тепловіддачу, знижують термоізолюючі властивості одягу і взуття.

2. **Стан теплоізоляції кінцівок.** Тісне взуття, тривала нерухомість, необхідність постійного утримування в руках будь-якого предмета знижують ефективність мікроциркуляції, як наслідок, сприяють виникненню холодових уражень.

3. **Загальний стан організму.** Ослаблений організм виробляє менше тепла і, як наслідок, більш схильний до холодової травми. Причини, що призводять до підвищення вразливості людини до холоду, найрізноманітніші: травми, крововтрата, нестача їжі, втома, стрес, паління, алкогольне сп'яніння.

4. **Різні порушення кровопостачання.** Розвитку відморожень багато в чому сприяють облітеруючі захворювання кінцівок, різні системні захворювання вражають капіляри і більш великі судини. Також до відмороження більш схильні тканини з низькою васкуляризацією, наприклад, рубцева тканина.

### ***Патогенез відмороження***

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

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

***Місцеві фактори.*** Виділяють дві причини загибелі клітин у вогнищі відмороження: безпосередня травмуюча дія холоду, порушення обмінних процесів у тканинах і органах у зв'язку зі зниженням їх температури.

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

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

1. *Перша* – це всмоктування в кров продуктів аутолізу клітин при некрозі вогнищ відмороження. В цілому клініка і патогенез аналогічний опіковій хвороби.

2. *Друга* – загальне охолодження організму. Даний фактор починає діяти при температурі тіла нижче  $34^{\circ}\text{C}$ . Сповільнюються всі обмінні процеси, порушується метаболізм. У зв'язку з гіпотермією процес вмирання при загальному переохолодженні має ряд характерних особливостей. Потреба тканин в  $\text{O}_2$  знижена, у зв'язку з чим процес вмирання значно розтягнутий у часі.

- При зігріванні виявляється яскраво виражена «киснева недостатність тканин», що обумовлює різке наростання гіпоксії і погіршення стану хворого.

- Перехід в стан клінічної смерті спостерігається при температурі  $24^{\circ}\text{C}$  у зв'язку з порушенням роботи дихального центру в довгастому мозку.

- Тривалість клінічної смерті, при якій можлива успішна реанімація хворого, перевищує звичайні 5–6 хв.

## **Постановка експерименту.**

### **Обговорення результатів та формулювання висновків**

#### **Вплив підвищеної температури**

1. Помістити мишу в банку.
2. Вивчити початковий стан тварини: поведінку, забарвлення видимих покривів, кількість дихальних рухів за хвилину.
3. Помістити банку з мишею у ванну з водою, температура 38 °С.
4. Надалі температуру води підвищувати на 10 (до 45 °С), і стежити за змінами стану тварини. Під час вивчення стану тварини звертати увагу на таке: поведінка, дихання, забарвлення покривів тощо через 5 хв.
5. Результати описувати за доданою схемою.

Після занурення банки з мишею у воду, відзначається легке почерво-  
ніння видимих покривів і деяке почастищення дихання. Надалі посилю-  
ються явища гіперемії, дихання різко частішає, з'являється занепокоєння,  
яке дедалі посилюється. Спостерігається стан збудження, який змінюється  
дедалі наростаючим пригніченням. Потім тварина лежить на дні банки,  
відзначається важка задишка, ціаноз, клонічні судоми, загибель.

#### **Вплив низької температури**

1. Помістити банку з мишею у ванну з льодом.
2. Звертати увагу на таке: поведінка, дихання, забарвлення видимих шкірних покривів.
3. Через 5 хв після занурення банки з мишею в лід відзначити легке збліднення видимих покривів і дещо прискорене дихання.
4. Результати описувати за доданою схемою.

Надалі звернути увагу на появу явищ гіперемії, різке почастищення  
дихання, появу занепокоєння, яке дедалі посилюється. Спостерігати стан  
збудження, який зміниться дедалі наростаючим пригніченням. Зафіксувати  
положення тварини лежачи на дні банки, відзначити важку задишку, ціаноз,  
клонічні судоми, загибель.

#### **Обговорення результатів експерименту**

1. Для *гіпертермії*. Звернути увагу на початкові зміни стану організму,  
які є пристосувальною реакцією, спрямованою на збереження постійної  
температури тіла. Ці зміни проявляються в задишці, почерво-  
нінні та посиленому потовиділенні. Механізм пояснюється рефлекторною реакцією  
з екстерорецепторів поверхні тіла.

Початкові зміни становлять першу стадію – компенсацію. Надалі цих  
пристосувальних механізмів виявляється недостатньо, температура тіла  
підвищується і настає перегрівання. При цьому порушується нормальне  
співвідношення між фізичною та хімічною регуляцією тіла, обмін речовин  
посилюється, що ще більше сприяє підвищенню температури тіла. Нервова  
система зазнає таких впливів: потік імпульсів від екстеро- та інтерорецеп-  
торів, висока температура крові, недоокислені продукти обміну речовин,  
втрата організмом солей і води. Усе це збуджує нервову систему. Пору-

шується нормальна регуляція функцій, що веде до ще більш різкого посилення дихання, порушення кровообігу, порушення водного та інших видів обміну речовин. Це друга стадія перегрівання – збудження. Потім настає стан пригнічення. Дихання нерівномірне, різкий ціаноз. Настають судоми, що пояснюють перезбудження в ЦНС, які змінюються паралічем центрів. Це третя стадія перегрівання.

Під час обговорення механізмів спостережуваних явищ наголосити на наявності не тільки кількісних, а й якісних змін в організмі.

2. Для *гіпотермії*: Зверніть увагу на початкові зміни стану організму, які є пристосувальною реакцією, спрямованою на збереження постійної температури тіла. Ці зміни проявляються в задишці, зблідненні та зменшенні потовиділення. Механізм пояснюється рефлекторною реакцією з екстрарецепторів поверхні тіла.

Початкові зміни становлять першу стадію гіпотермії – компенсацію. Надалі цих пристосувальних механізмів виявляється недостатньо, температура тіла знижується, настає власне гіпотермія. При цьому порушується нормальне співвідношення між фізичною та хімічною регуляцією тепла. Посилення теплопродукції та зменшення тепловіддачі тільки фізичними механізмами стає недостатнім.

Посилюється обмін речовин, включаються нейрогуморальні механізми захисту організму від холоду. Нервова система зазнає впливу імпульсів від екстра- та інтрарецепторів, трансформує їх і надсилає аферентні імпульси на м'язи, кору надниркових залоз, гіпоталамо-гіпофізарну систему. Порушується нормальна регуляція функцій, що веде до ще більш різкого посилення дихання, порушення кровообігу, порушення енергетичного та інших видів обміну. Настає друга (короткочасна) стадія переохолодження – стадія збудження, що змінюється більш тривалою стадією пригнічення. Дихання нерівномірне, різкий ціаноз. Настають судоми, що пояснюються перезбудженням центральної нервової системи, які змінюються паралічем центру. Під час обговорення механізмів спостережуваних явищ підкреслити наявність не тільки кількісних, а й якісних змін в організмі.

### **Формулювання висновків щодо експерименту**

Для *гіпертермії*:

1. Причина спостережуваних явищ – підвищення температури навколишнього середовища.

2. Умови, що сприяють перегріванню – вологість, фізичне навантаження, відсутність руху повітря, зниження реактивності організму.

3. Початкове підвищення температури доквілля не викликає виражених змін стану тварини. Це досягається завдяки збільшенню тепловіддачі і зменшенню теплопродукції. Подальше підвищення температури навколишнього середовища – перенапруження компенсаторних механізмів, температура тіла підвищується. Розвивається стадія збудження, що змінюється пригніченням.

Для гіпотермії:

1. Причина спостережуваних явищ – низька температура навколишнього середовища.

2. Умови, що сприяють переохолодженню – висока вологість.

3. Дія низької температури супроводжується включенням компенсаторних реакцій, спрямованих на збереження нормальної температури тіла. Вона полягає у зміні терморегуляції в бік: посилення теплопродукції та обмеження тепловіддачі. У подальшому компенсаторні механізми стають недостатніми і температура тіла знижується. При цьому пригнічується функція ЦНС, що проявляється порушенням судинорухового центру. Це веде до паралічу судин і швидкої втрати тепла організмом.

### **Завдання для самостійної роботи**

Необхідно охарактеризувати іонізуюче випромінювання, його види та властивості, пояснити корисний пристосувальний сенс компенсаторних реакцій, що розвиваються при підвищенні та при зниженні температури навколишнього середовища. Вміти пояснити механізми виникнення. Здійснити розбір помилок з поясненням правильних відповідей.

### **Перелік питань та робіт, що підлягають вивченню:**

1. Які види іонізуючого випромінювання можуть надавати патогенну дію на організм?

2. У чому полягає патогенез загальної та місцевої дії іонізуючого випромінювання на організм?

3. У чому сутність прямої ушкоджуючої дії іонізуючої радіації на клітини?

4. У чому сутність непрямой прогресуючої дії іонізуючої радіації на клітини?

5. Від чого залежить радіочутливість тканин до дії іонізуючої радіації?

6. Що таке променева хвороба? Назвіть форми і стадії гострої променевої хвороби (ГПХ).

7. Які синдроми найбільш характерні для періоду розгорнутої клінічної картини ГПХ? Їх патогенез?

8. Назвіть найбільш важливі віддалені наслідки дії на організм іонізуючого випромінювання.

9. Які фактори сприяють розвитку променивих ушкоджень і попереджують їх?

10. Які захисно-компенсаторні механізми в клітинах спрямовані на попередження та ліквідацію променевого ураження?

11. Поняття про гіпертермію.

12. Причина та умови перегрівання.

13. Стадії перегрівання. Основні явища перегрівання та їх механізми.

14. Тепловий і сонячний удар.

15. Опік. Опікова хвороба.

16. Поняття про гіпотермію. Причина та умови охолодження.

17. Стадії охолодження. Компенсаторні реакції на дію низької температури навколишнього середовища та їх механізми. Основні явища охолодження та їх механізми.

18. Природна і штучна гіпотермія.

19. Відмороження.

**Перелік практичних навичок, якими необхідно оволодіти:**

1. Інтерпретувати процеси вільнорадикального окислення в нормі.
2. Оцінювати дані результатів дослідження перекисного окислення ліпідів.
3. Пояснити механізми теплообміну організму із зовнішнім середовищем.
4. Пояснити корисний пристосувальний сенс компенсаторних реакцій, що розвиваються при підвищенні температури навколишнього середовища.
5. Пояснити корисний пристосувальний сенс компенсаторних реакцій, що розвиваються при зниженні температури навколишнього середовища.

**Ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань**

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

A. Хрящова.

D. М'язова.

B. Кровотворна.

E. Нервова.

C. Кісткова.

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

A. Води.

D. Нуклеїнових кислот.

B. Структурних білків.

E. Ферментів.

C. Ліпідів.

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

A. Кістковомозковій.

D. Церебральній.

B. Кишковій.

E. Геморагічній.

C. Токсемічній.

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

A. Підвищення активності факторів системи протизгортання крові.

B. Зменшення активності факторів згортання крові.

C. Порушення структури стінки судин.

D. Підвищення активності факторів фібринолізу.

E. Тромбоцитопенія.

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

A. Кісткової.

D. Епітелію статевих залоз.

B. Кровотворної.

E. Залозистого епітелію.

C. Нервової.

6. Робочого АЕС доставили в клініку після одноразового опромінення зі скаргами на слабкість, головний біль, підвищення температури, діарею. В аналізі крові – лейкоцитоз із лімфопенією. Яка стадія променевої хвороби найімовірніша?

A. Період первинних реакцій..

D. Латентний період.

B. Період уявного благополуччя.

E. Продромальний період.

C. Період розгорнутої клінічної картини.

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

A. Лімфоцитоз.

D. Нейтрофільний лейкоцитоз.

B. Лейкопенія.

E. Нейтропенія.

C. Агранулоцитоз.

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

A. Зниження теплопродукції без зміни тепловіддачі.

B. Посилення тепловіддачі і теплопродукції.

C. Зниження тепловіддачі.

D. Посилення теплопродукції без зміни тепловіддачі.

E. Посилення тепловіддачі і зниження теплопродукції.

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

A. Опікова інфекція.

D. Опікова токсемія.

B. Опіковий шок.

E. Термінальна.

C. Опікове виснаження.

10. У чоловіка 25 років після тривалого перебування на сонці при високій вологості повітря підвищилася температура тіла до 39 °С. Який патологічний процес спостерігається в цьому випадку?

A. Опікова хвороба

D. Гіпотермія

B. Гіпертермія

E. –

C. Неінфекційна лихоманка

**Еталони правильних відповідей на ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань**

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<i>B</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>E</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	<i>D</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>B</i>

**Рекомендації щодо оформлення результатів роботи**

1. Письмова відповідь на тестові завдання (початковий рівень знань).
2. Результати експерименту оформляють у вигляді протоколу проведення експерименту з визначенням відповідних висновків.
3. Протокол рішення ситуаційних завдань з поясненням правильних відповідей.

**Література**

**Основна**

1. Патофізіологія : підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін. ; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Криштала. 6-е вид., виправл. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 752 с.
2. Атаман О.В. Патофізіологія : в 2 т. Т. 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Вінниця : Нова Книга, 2012. 592 с.
3. Атаман О.В. Патофізіологія: підручник: в 2 т. Т. 2. Патофізіологія органів і систем. Вид. 2-ге, стер. Вінниця : Нова Книга, 2017. 448 с.
4. Патофізіологія / за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Криштала. 4-е вид., переробл. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. 752 с.
5. Сімеонова Н.В. Pathophysiology = Патофізіологія ; за наук. ред. В.А. Міхньова. Київ : ВСВ «Медицина», 2010. 544 с.
6. General and Clinical Pathophysiology / ed. by A.V. Kubyshkin. Vinnitsia : Nova Knyha Pablishers, 2011. 656 p.

**Допоміжна**

7. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. Robbins Pathology basis of disease. 8th ed. Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2010. 1450 p.
8. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навч. посіб. Вид. 3-є, доп. та перероб. Вінниця : Нова Книга, 2010. 547 с.

### 3. ПАТОЛОГІЯ РЕАКТИВНОСТІ. БАР'ЄРИ. ПОРУШЕННЯ ФАГОЦИТОЗУ.

**Кількість годин.** 2 академічні години.

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

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

**Мета заняття:**

**Загальна.** Вивчити вплив факторів зовнішнього середовища на реактивність організму. Вміти охарактеризувати зовнішні і внутрішні бар'єри при впливі на них факторів зовнішнього середовища. Вивчити сутність процесів фагоцитарної реакції, її механізми і місце в імунній системі організму. Оцінити її біологічне значення.

**Конкретно:**

**Знати:**

1. Вплив факторів зовнішнього середовища на реактивність організму.
2. Вміти охарактеризувати зовнішні і внутрішні бар'єри при впливі на них факторів зовнішнього середовища.
3. Вивчити сутність процесів фагоцитарної реакції, її механізми і місце в імунній системі організму, оцінити її біологічне значення.

**Вміти:**

1. Пояснити загальні закономірності функціонування організму, окремих його органів і систем.
2. Пояснити особливості бар'єрних пристосувань.
3. Охарактеризувати фагоцитоз як біологічне явище.
4. Охарактеризувати основні властивості тканинних макрофагів.

**Практичні навички:**

1. З'ясувати загальні закономірності функціонування організму, особливості бар'єрних пристосувань, основні властивості лейкоцитів. Охарактеризувати фагоцитоз як біологічне явище та основні властивості тканинних макрофагів.

**Графологічна структура додається з теми «Патологія реактивності. Бар'єри. Порушення фагоцитозу» додається.**

**Матеріальне та методичне забезпечення теми:**

1. Лекції.
2. Методичні вказівки для викладачів.
3. Методичні вказівки для студентів.
4. Набір тестових завдань для визначення базового рівня знань.
5. Набір ситуаційних завдань для визначення заключного рівня знань.
6. Набір завдань КРОК-1.
7. Набір схем і таблиць (презентація).
8. Відеофільми.
9. Для експерименту – експериментальні тварини: кролик, миша, жаба; пневмограф, кімограф, нашатирний спирт, тонкі гумові зонди, 10 % розчин сірчанокислого магнію, шприци, пінцети, ножиці, 10 % розчин трипанової сині, ефір.

### Орієнтована карта роботи студентів за темою

№ з/п	Етап заняття	Навчальний час, хв	Навчальні посібники		Місце проведення заняття
			Засоби навчання	Оснащення	
1	Визначення початкового рівня знань	10	Контроль теоретичної підготовки студентів програмованим методом за допомогою конструктивних відповідей на запитання білетів	Тест-контроль, запитання білетів	Навчальна кімната
2	Вирішення навчальних завдань за темою: 2.1. Розбір теоретичного матеріалу  2.2. Проведення експерименту	70	Розбір теоретичного матеріалу проводиться на основі контрольних запитань теми та задач «Крок-1» Вступ і підготовка до постановки експерименту. Постановка експерименту	Контрольні запитання теми, завдання «Крок-1»  Кролик, пневмограф, кімограф, нашатирний спирт. Жаба, тонкі гумові зонди, 10 % розчин сірчанокислого магнію, шприци, пінцети. Миша, шприци, ножиці, 10 % розчин трипанової сині, ефір	Навчальна кімната
3	Заключний етап визначення рівня знань і вмінь. Підбиття підсумків	10	Визначення вихідного рівня сформованості знань та вмінь	Вирішення ситуаційних завдань	Навчальна кімната

**Реактивність** – властивість організму відповідати зміною життєдіяльності на дії чинників внутрішнього та навколишнього середовища.

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

### **Види реактивності**

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

### **Видова (біологічна) реактивність**

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

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

### **Групова (типова) реактивність**

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

### **Вікова реактивність**

Кожному періоду онтогенетичного розвитку людського організму властивий свій, особливий вид реагування на зовнішні і внутрішні подразники. Різні вікові групи неоднаково реагують на один і той же подразник.

### **Статева реактивність**

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

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

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

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

**Імунологічна реактивність може бути специфічною і неспецифічною.**

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

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

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

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

Патологічна реактивність – це реакція організму, не адекватна впливу за ступенем вираженості і характеру зміни життєдіяльності, що призводить до зниження його адаптивних можливостей.

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

1. Гіперергія – переважання процесів збудження, що обумовлює більш бурхливий перебіг запалення, велику інтенсивність прояву симптомів захворювань з вираженими змінами функцій органів і систем.

2. Гіпергія (анергія) – переважання процесів гальмування, що призводить до млявого, малосимптомного перебігу запальних захворювань.

Позитивна гіпергія – зниження зовнішніх проявів реакцій, пов'язане з розвитком активних реакцій захисту.

Негативна гіпергія – зниження зовнішніх проявів реакції з пригніченням, пошкодженням, виснаженням механізмів, що регулюють реактивність організму (повільне загоєння рани після тривалої і важкої інфекції).

3. Дизергія – нетипова, збочена реакція на дію будь-яких факторів. Наприклад, нетипове реагування хворого на який-небудь лікарський препарат, збочена реакція на дію холоду (розширення судин і збільшення потовиділення).

**Фактори, що впливають на реактивність організму**

1. Вік.
2. Стать.
3. Спадковість.
4. Конституція.
5. Функціональний стан нервової системи.
6. Функціональний стан ендокринної системи.
7. Функціональний стан імунної системи.

8. Стан сполучної тканини.

9. Фактори довкілля (клімат, характер харчування, соціальні умови, дія механічних, фізичних, хімічних, біологічних факторів та ін.).

**Резистентність** – стійкість організму до дії патогенних факторів.

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

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

### **Біологічні бар'єри**

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

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

Бар'єрні системи організму являють собою спеціалізовані органи і тканини або певні їх структури, що впливають на проникнення клітин, макро- і мікромолекули. Бар'єрні системи ділять на внутрішні (гістогематичні, мембрани клітин і клітинних органел) і зовнішні (шкіра і СО).

**Зовнішні бар'єри:** *шкіра та її придатки, а також СО з наявними в них залозами.*

*Внутрішні бар'єри:* 1) органи-бар'єри і 2) гістогематичні бар'єри, що розділяють кров і тканини.

**Органи-бар'єри:** печінка, нирки, селезінка, лімфатичні вузли, плацента.

**Гістогематичні бар'єри** – всі бар'єрні утворення між кров'ю і органами.

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

В даний час виділяють:

1. **Неспеціалізований гістогематичний бар'єр** (власне гістогематичні бар'єр) – бар'єр між кров'ю і позаклітинної рідиною.

2. **Спеціалізовані гістогематичні бар'єри** – бар'єри між кров'ю і тканинами органів:

- *гематоенцефалічний* – бар'єр між кров'ю і тканинами мозку;
- *гематоплацентарний* – бар'єр між кров'ю матері і організмом плода;
- *гематоофтальмічний* – бар'єр між кров'ю і тканинами й рідиною очей;
- *гематотиреоїдний* – бар'єр між кров'ю і тканиною щитоподібної залози;
- *гематотестікулярний* – бар'єр між кров'ю і тканиною власної оболонки сім'яних.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Механізми обмеження:*

- Мікроструктура судинної стінки, через яку білки майже не проникають – судини гематоенцефалічного бар'єра, великі артерії, аорта, судини м'язового типу (артеріоли).

- Функціонування допоміжних клітин органу, які навіть при наявності проникності судин для білків ізолюють паренхіматозні клітини на шляхах позасудинного транспорту білків (гематоенцефалічний, гематонейрональний, гематотестикулярний, гемаофтальмічний).

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

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

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

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

В уявленнях про ГЕБ як основних положень підкреслюється наступне:

1. Проникнення речовин в мозок здійснюється, головним чином, не через лікворний шлях, а через кровоносну систему на рівні *капіляр-нервова клітина*.

2. ГЕБ є більшою мірою не анатомічним утворенням, а функціональним поняттям, що характеризує певний фізіологічний механізм. Як будь-який існуючий в організмі фізіологічний механізм, ГЕБ знаходиться під регулюючим впливом нервової та гуморальної систем.

Серед головних факторів, які впливають на ГЕБ, головним є рівень діяльності і метаболізму нервової тканини.

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

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

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

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

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

### **Гістологічна структура ГЕБ**

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

*Механізми проникнення речовини в клітини мозку:*

– через цереброспінальну рідину, яка служить проміжною ланкою між кров'ю і нервової або гліальною клітиною, що виконує живильну функцію (так званий лікворний шлях);

– через стінку капіляра.

### **Функціонування ГЕБ**

*Процеси, що лежать в основі функціонування ГЕБ:*

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

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

У функціональному, але не морфологічному відношенні, плацентарний бар'єр схожий з гематоенцефалічним, але відрізняється від нього тим, що бере участь в обміні речовин двох організмів, що мають істотну самостійність. Морфологічною основою плацентарного бар'єру є *епітеліальний покрив ворсинок плаценти*, що контактує з епітеліоцитами розташованих в них капілярів.

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

*Гематотестикулярний бар'єр* формують стінки судин, що мають суцільний ендотелій, власна оболонка сім'яних каналців, клітини Сертолі, інтерстицій і білкова оболонка ячок. Ці структури забезпечують високу вибірковість проникнення речовин всередину насінневих каналців й ізолюють сперматогенний епітелій від імунного апарату власного організму.

При пошкодженні гематотестикулярного бар'єра (травма, дія підвищеної температури, інфекції – вірусний паротит, туберкульоз) утворюються авто-Аг, які індукують синтез відповідних авто-Ат, що викликають пошкодження клітин яєчок і сперматогенез.

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

### **Порушення фагоцитозу і система мононуклеарних фагоцитів**

**Фагоцитоз** – процес поглинання і перетравлення мікробів і тваринних клітин різними сполучнотканинними клітинами – фагоцитами.

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

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

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

1. *Поліморфноядерні фагоцити* (в основному нейтрофіли).
2. *Система мононуклеарних фагоцитів*, у яку входять моноцити і клітини, які є їхніми похідними:
  - макрофаги сполучної тканини;
  - клітини Купфера в печінці;
  - альвеолярні макрофаги легень;
  - макрофаги ЧКМ;
  - вільні і фіксовані макрофаги селезінки;
  - макрофаги серозних порожнин;
  - остеокласти;
  - мікрогліальні клітини ЦНС.
3. Здатність до фагоцитозу властива *еозинофілам і базофілам*, але для них цей вид діяльності не є основним.
4. У фагоцитозі можуть брати участь *тромбоцити*.
5. До фагоцитозу здатні деякі *пролімфоцити*, але зрілі лімфоїдні клітини фагоцитами не є.

Епізодично можуть фагоцитувати й інші клітини, що не належать до системи крові – *нервові і епітеліальні*.

### **«Професійні» фагоцити**

Моноцити і тканинні макрофаги відносять до «професійних» фагоцитів, тобто до *системи мононуклеарних фагоцитів* (колишня назва – ретикуло-ендотеліальна система). Ці клітини характеризуються високою здатністю до фагоцитозу і піноцитозу. На їх мембранах є рецептори до опсонинів (фіксації А<sub>т</sub>, С<sub>3</sub>), завдяки чому вони здатні здійснювати імунний фагоцитоз як з фіксацією комплементу, так і без нього.

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

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

**1. Порушення власне системи фагоцитів**, які можуть бути пов'язані з порушенням:

- рухливості фагоцитів (відбувається при синдромі «ледачих лейкоцитів», при порушенні енергозабезпечення клітин, при синдромі Чедіака–Хігасі);
- адгезивності фагоцитів (відбувається при вродженій чи набутій патології рецепторів фагоцитів до Ig і компонентів комплементу, при порушенні адгезивного глікопротеїду мембран);
- ендоцитозу (відбувається при тих же синдромах, що і порушення рухливості фагоцитів);
- бактерицидних властивостей, що може бути пов'язано з патологією лізосом або недостатністю їх ферментів (має місце незавершений фагоцитоз).

**2. Порушення систем опсонізації** відбувається при нестачі речовин, які виконують функцію опсонинів. Це спостерігається при імунодефіцитах, порушеннях системи комплементу і т.д.

**3. Порушення фагоцитозу, пов'язані з об'єктом фагоцитозу.** Ряд об'єктів фагоцитозу (наприклад, мікобактерії туберкульозу, частинки пилу) не можуть бути переварені фагоцитами внаслідок наявності у цих об'єктів захисних механізмів проти систем фагоцитів (у мікобактерії туберкульозу), або внаслідок відсутності у фагоцитів відповідних механізмів знешкодження (для частинок пилу). В результаті неможливості впоратися з цими патогенними агентами, вони починають викидати лізосомальні ферменти в осередок перебування патогенних агентів, що призводить до розвитку хронічного запалення, стимуляції фібробластів і розвитку склерозу.

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

#### **Порушення хемотаксису фагоцитів**

Порушення рухливості фагоцитів виявлені у багатьох хворих при рецидивуючих важких інфекціях. Це може бути результатом дефекту самих клітин, присутності в крові інгібіторів хемотаксису або недостатності його чинників. У деяких хворих в основі нейтропенії можуть лежати порушення

рухливості нейтрофілів. При так званому синдромі «ледачих лейкоцитів» в червоному кістковому мозку (ЧКМ) присутні незмінені нейтрофіли, проте їх довільна міграція і хемотаксис знижені. Вірогідно, дефект полягає у порушенні здатності мігрувати з ЧКМ в судинне русло.

**Причини порушення хемотаксису:**

**1. Клітинні дефекти:**

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

**2. Циркуючі інгібітори:**

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

**3. Недостатня продукція хемотаксичних факторів:**

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

**Постановка експерименту.**

**Обговорення результатів та формулювання висновків**

**Дослід № 1. Дослідження бар'єрної функції слизових оболонок дихальних шляхів.**

1. Фіксувати кролика. Накласти на грудну клітку пневмограф, з'єднати гумовою трубкою з капсулою Морєя і записати вихідне дихання.

2. Піднести до зовнішніх дихальних шляхів тварини вату, змочену нашатирним спиртом, записати зміни дихання. Вплив на дихальні шляхи аміаком повторити. Звернути увагу на тривалість зупинки дихання після кожного наступного подразнення. Замалювати пневмограму.

**Дослід № 2. Дослідження бар'єрних властивостей шкіри.**

1. У дослід узяти двох жаб однакової маси, вивчити початковий стан.

2. Ввести по 2–3 мл 10 % розчину сірчаноокислого магнію, одній – у спинний лімфатичний мішок, а іншій – у шлунок (за допомогою шприца і зонда).

3. Стежити за станом тварин протягом 30 хв. Перше спостереження провести через 7–10 хв після ін'єкції сірчаноокислого магнію.

4. Звернути увагу на зміни рефлекторної діяльності (рефлекси перевертання, рогівковий, больовий), характерні для інтоксикації сірчаноокислим магнієм.

5. Результати занести у таблицю.

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

**Дослід № 3. Вивчення гематоенцефалічного бар'єра.**

1. Ввести миші під шкіру 0,5–1 мл 10 % розчину трипанової сині.

2. Через 40 хв умертвити тварину за допомогою ефіру.

3. Розкрити грудну, черевну порожнини, черепну коробку.

4. Порівняти інтенсивність забарвлення внутрішніх органів і головного мозку.

**Обговорення результатів експерименту**

**Дослід № 1.** Під час вдихання парів нашатирного спирту спостерігалася короткочасна затримка дихання. Під час повторних вдихань парів нашатирного спирту час затримки дихання вкорочується.

**Дослід № 2.** Після введення 3,0 мл розчину сірчаноокислого магнію в спинний лімфатичний мішок через 30 хв спостерігається зменшення рухливості, ослаблення рефлексів, ураження дихання. Стан другої жаби, якій сірчаноокислий магній вводили в шлунок, не змінився.

**Дослід № 3.** Через 30 хв після введення під шкіру щура 0,5–1,0 мл 1,0 % р-ну трипанової сині під час розтину виявляється інтенсивне забарвлення в синій колір усіх органів, а тканина головного мозку не забарвлюється.

### **Формулювання висновків щодо експерименту**

1. Завдяки наявності в слизовій оболонці великої кількості рецепторів нервової системи тут можуть виникати рефлeksi захисного характеру. У разі раптового надходження подразнювальних газів або парів у дихальні шляхи відбувається рефлекторна затримка дихання, внаслідок чого припиняється надходження шкідливого агента в організм.

2. Стосовно багатьох речовин слизова оболонка шлунка і кишечника має обмежену проникність. Деякі ж речовини всмоктуються слизовою в незначній кількості, наприклад сірчаноокислий магній. Тому в цьому досліді після введення сірчаноокислого магнію в травний тракт у тварини не було виявлено помітних ознак отруєння. У другій тварини, якій сірчаноокислий магній був введений під шкіру, скоро з'явилися ознаки отруєння, яке весь час наростало.

3. Функцію гематоенцефалічного бар'єра виконує ендотелій мозкових капілярів, а також мозкові оболонки, епендима шлуночків і хоріоїдальне сплетення.

### **Завдання для самостійної роботи**

Необхідно з'ясувати загальні закономірності функціонування організму, особливості бар'єрних пристосувань, основні властивості лейкоцитів, охарактеризувати фагоцитоз як біологічне явище. Вміти пояснити механізм виникнення. Здійснити розбір помилок з поясненням правильних відповідей.

#### **Перелік питань та робіт, що підлягають вивченню:**

1. Поняття про реактивність.
2. Види та механізми реактивності.
3. Значення ендогенних чинників у формуванні патологічної реактивності.
4. Вплив екзогенних чинників на розвиток патологічної реактивності. Механізми зміни чутливості до гіпоксії в умовах гіпотермії. Значення для клініки.
5. Поняття про бар'єрні пристосування організму. Зовнішні та внутрішні бар'єри.
6. Механізми, що забезпечують бар'єрну роль шкіри та слизових оболонок.
7. Механізми, що забезпечують бар'єрну роль крові, кісткового мозку, селезінки, лімфовузлів, печінки, нирок.
8. Гістогематичні бар'єри, бар'єрна роль мембран клітин і клітинних органел.
9. Значення порушення бар'єрних функцій організму в патології.
10. Поняття про фагоцитоз.
11. Фагоцитарна теорія І.І. Мечникова.
12. Класифікація фагоцитів, її принципи.
13. Стадії фагоцитозу, їхні механізми. Регуляція фагоцитозу.
14. Піноцитоз та ультрамікрофагоцитоз.
15. Порушення фагоцитозу та їхня роль у патології.
16. Поняття про систему мононуклеарних фагоцитів.

17. Принципи об'єднання клітинних елементів у систему мононуклеарних фагоцитів, її структура та функції.

18. Роль мононуклеарних фагоцитів у специфічних імунологічних реакціях.

### **Перелік практичних навичок, якими необхідно оволодіти**

Характеризувати загальні закономірності функціонування організму, особливості бар'єрних пристосувань, основні властивості лейкоцитів, фагоцитоз як біологічне явище та основні властивості тканинних макрофагів.

### **Ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань**

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

*А.  $\beta$ -лізин. В. Фагоцитоз. С. Комплемент. D. Лізоцим. E. Пропердин.*

2. Лікарю-пародонтологу необхідно оцінити у пацієнтки фактори неспецифічної резистентності слини і виділень слизових оболонок ротової порожнини. Який фактор неспецифічної резистентності слід вивчити в досліджуваному матеріалі в першу чергу?

*А. Комплемент. С. Лізоцим. E. Інтерферон.*

*В. Секреторний IgA. D. Пропердин.*

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

*А. Дефіцит гаммаглобулінів у крові. D. Дефіцит за системою*

*В. Порушення фагоцитозу. T-лімфоцитів.*

*С. Відсутність вилочкової залози. E. Порушення в системі комплементу.*

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

*А. Рибосоми. D. Гранулярна ендоплазматична сітка.*

*В. Апарат Гольджі. E. Мітохондрії.*

*С. Лізосоми.*

5. При обстеженні хворих на пародонтит відзначена залежність ступеня ураження тканин пародонта від кількості лізоциму в слині і ясенній рідині. Показник якого захисту організму при цьому досліджується?

*А. Неспецифічна резистентність. D. Толерантність.*

*В. Аутореактивність. E. Гуморальний імунітет.*

*С. Клітинний імунітет.*

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

*А. Фактору росту епітелію.*

*D. Паротину.*

*В. Тимоцит-трансформуючого фактора.*

*E. Лізоциму.*

*С. Інсуліноподібного чинника.*

7. В експерименті певним чином зруйновано значну кількість стовбурових клітин ЧКМ. Оновлення яких популяцій клітин в складі пухкої сполучної тканини буде загальмовано?

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

8. У дівчини 15 років в анамнезі часті гнійні захворювання. У крові – лейкопенія, нейтропенія, порушено утворення лізосоєм, незавершений фагоцитоз. Який найбільш ймовірний діагноз?

- A. Хронічний гранулематоз. D. Синдром Чедіака–Хігасі.  
B. Дефіцит комплементу. E. Хвороба Альдера.  
C. Гілоплазія тмуса.*

**Еталони правильних відповідей на завдання «КРОК-1»**

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<i>D</i>	<i>C</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>C</i>	<i>D</i>

**Рекомендації щодо оформлення результатів роботи**

1. Письмова відповідь на тестові завдання (початковий рівень знань).
2. Результати експерименту оформляють у вигляді протоколу проведення експерименту з визначенням відповідних висновків.
3. Протокол рішення ситуаційних завдань з поясненням правильних відповідей.

**Література**

**Основна**

1. Патофізіологія : підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін. ; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 6-е вид., виправл. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 752 с.
2. Атаман О.В. Патофізіологія : в 2 т. Т. 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Вінниця : Нова Книга, 2012. 592 с.
3. Атаман О.В. Патофізіологія : підручник: в 2 т. Т. 2. Патофізіологія органів і систем. Вид. 2-ге, стер. Вінниця : Нова Книга, 2017. 448 с.
4. Патофізіологія / за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 4-е вид., переробл. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. 752 с.
5. Сімеонова Н.В. Pathophysiology = Патофізіологія ; за наук. ред. В.А. Міхньова. Київ : ВСВ «Медицина», 2010. 544 с.
6. General and Clinical Pathophysiology / ed. by A.V. Kubyskin. Vinnitsia : Nova Knyha Publishers, 2011. 656 p.

**Допоміжна**

7. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. Robbins Pathology basis of disease. 8th ed. Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2010. 1450 p.
1. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навч. посіб. Вид. 3-є, доп. та перероб. Вінниця : Нова Книга, 2010. 547 с.

#### 4. ПОРУШЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ

**Кількість годин:** 2 академічні години.

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

**Мета заняття:**

**Загальна** – вміти характеризувати закономірності імунодепресивних та імунодефіцитних станів.

**Конкретно:**

**Знати:**

1. Імунодепресивні та імунодефіцитні стани, різновиди цих станів
2. Причини, механізм розвитку і прояви імунодефіцитних станів.
3. Причини, механізм розвитку і прояви синдрому набутого імунодефіциту.

**Вміти:**

1. Охарактеризувати структуру імунокомпетентної системи.
2. Пояснити функції окремих клітин імунокомпетентної системи.
3. Аналізувати механізми імунологічної реактивності.
4. Аналізувати механізми високо- і низькодозової імунологічної толерантності.
5. Пояснювати порушення, що ведуть до набутої недостатності імунної системи – імунодепресивних станів.

**Практичні навички:** обґрунтувати механізми імунологічної реактивності, імунологічної толерантності, пояснювати порушення, що ведуть до набутої недостатності імунної системи — імунодепресивних станів.

**Графологічна структура з теми «Порушення імунологічної реактивності» додається.**

**Матеріальне та методичне забезпечення:**

1. Лекції.
2. Методичні розробки для викладачів.
3. Методичні вказівки для студентів.
4. Набір тестових завдань для визначення базового рівня знань.
5. Набір ситуаційних завдань для визначення заключного рівня знань.
6. Набір завдань «КРОК-1».
7. Набір схем і таблиць (презентація).
8. Відеофільми.

### Орієнтована карта роботи студентів

№ з/п	Етап заняття	Навчальний час, хв	Навчальні посібники		Місце проведення заняття
			Засоби навчання	Оснащення	
1	Визначення початкового рівня знань	10	Контроль теоретичної підготовки студентів програмованим методом за допомогою конструктивних відповідей на запитання білетів	Тест-контроль, запитання білетів	Навчальна кімната
2	Вирішення навчальних завдань за темою: 2.1. Розбір теоретичного матеріалу	10 45	Розбір теоретичного матеріалу проводиться на основі контрольних запитань теми та задач «Крок-1»	Контрольні запитання теми, задачі «Крок-1»	Навчальна кімната
3	Заключний етап визначення рівня знань і вмінь. Підбиття підсумків	25	Визначення вихідного рівня сформованості знань та вмінь	Вирішення ситуаційних завдань	Навчальна кімната

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

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

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

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

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

### **Імунокомпетентні клітини**

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

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

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

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

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

*Зрілі В-лімфоцити (плазматичні клітини)* виробляють **антитіла** – Іg всіх відомих класів (ІgG, ІgM, ІgA, ІgD, ІgE).

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

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

#### **Основні функції Т-лімфоцитів:**

- Цитотоксичність (кілерна функція) – здатність знищувати (вбивати) клітини, що несуть на своїй поверхні антигени.

- Кооперативна (хелперні) функція – здатність забезпечувати взаємодію різних субпопуляцій Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів і макрофагів.

- Синтетична функція (секреторна) – утворення біологічно активних речовин – лімфокінів.

- Супресорна функція – пригнічення надлишкової імунної відповіді, участь Т-лімфоцитів у формуванні імунологічної толерантності.

Відповідно до зазначених функцій виділяють **спеціалізовані субпопуляції Т-лімфоцитів**: Т-кілери, Т-хелпери, Т-супресори, Т-продуценти лімфокінів.

Т-лімфоцити впізнають Аг, який був попередньо процесований і представлений на поверхні антигенпрезентуючих клітин.

**Т-лімфоцити (тимусзалежні) відповідають за клітинну імунну відповідь**, а також допомагають реагувати на Аг В-лімфоцитів при гуморальній імунній відповіді.

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

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

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

Ці клітини: 1) захоплюють, переробляють і представляють Аг на своїй поверхні іншим імунокомпетентним клітинам (Т-хелперам); 2) виробляють **ІЛ-1** та інші цитокини; 3) секретують простагландини **E2**, які пригнічують імунну відповідь. Фагоцитарну і цитолітичну активність макрофагів підсилює **γ-ІФН**.

**Презентація антигену** – процес, при якому фагоцити переміщують частини поглиненого матеріалу назад на свою поверхню і «надають» їх іншим клітинам імунної системи – Т-хелперам.

У механізмі розпізнавання антигену виділяють два етапи, які тісно пов'язані один з одним.

**Перший етап** полягає у фагоцитозі і перетравленні Аг.

**На другому етапі** у фаголізосомах макрофагів накопичуються поліпептиди, розчинні Аг (сироваткові альбуміни) і корпускулярні бактеріальні Аг. Потім ці пептиди зв'язуються з глікопротеїнами **головного комплексу гістосумісності (МНС)** клітини, які здійснюють повернення назад на поверхню фагоциту, де вони можуть бути «представлені» Т-хелперам лімфоцитам.

### **Взаємодія клітин при імунній відповіді**

Імунна відповідь можлива в результаті активації клонів лімфоцитів і складається з двох фаз. У першій фазі Аг активує ті лімфоцити, які його розпізнають. У другій фазі ці лімфоцити координують імунну відповідь, спрямовану на усунення Аг.

**Гуморальна імунна відповідь.** У гуморальній імунній відповіді ефektorними клітинами є В-лімфоцити і антигенпрезентуючі клітини. Регуляцію антилоутворення здійснюють Т-хелпери і Т-супресори.

Макрофаг поглинає Аг, який вторгся до організму, і піддає його процесингу – розщепленню на фрагменти. Фрагменти Аг виставляються на поверхні клітини разом з молекулою МНС. Комплекс *«Аг-молекула МНС*

класу II» пред'являється Т-хелперу, який розпізнає цей комплекс на поверхні антигенпрезентуючої клітини, що стимулює секрецію ІЛ-1. Активованій ІЛ-1, Т-хелпер синтезує ІЛ-2 і рецептори ІЛ-2, через які агоніст стимулює проліферацію Т-хелперів та цитотоксичних Т-лімфоцитів. Біологічний сенс цього процесу полягає у накопиченні такої кількості Т-хелперів, яке забезпечить утворення в лімфоїдних органах **необхідної кількості плазматичних клітин, здатних виробляти Ат проти даного Аг.**

*Активация В-лімфоциту* передбачає пряму взаємодію Аг з Іg на поверхні В-клітини. Впізнання рецептором Т-хелпера комплексу «Аг-молекула МНС класу II» на поверхні В-лімфоциту призводить до секреції із Т-хелперу ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5 і  $\gamma$ -ІФН. Під їх дією В-клітина активується і проліферує, утворюючи клон.

Активованій В-лімфоцит диференціюється в **плазматичну клітину**: збільшується кількість рибосом, гранулярна ендоплазматична сітка і комплекс Гольджі стають більш вираженими.

Плазматична клітина синтезує імуноглобуліни (Іg). ІЛ-6, що виділяється активованими Т-хелперами, стимулює секрецію Іg. Частина зрілих В-лімфоцитів після Аг-залежного диференціювання циркулює в організмі як клітини пам'яті.

**Клітинна імунна відповідь.** У клітинній імунній відповіді ефекторними клітинами є **цитотоксичні Т-лімфоцити**, активність яких регулюють Т-хелпери і Т-супресори. Специфічна дія Т-кілера проявляється тільки як результат тісного контакту між ним і клітиною-мішенню, який досягається за рахунок взаємодії Аг на поверхні жертви з рецепторами Т-кілера.

#### **Система факторів неспецифічного захисту організму**

Крім імунокомпетентних клітин в реакціях виявлення і усунення чужорідних молекулярних і клітинних структур беруть участь також клітинні і гуморальні (конституціональні) фактори системи неспецифічного захисту організму. До них відносять фагоцитуючі клітини, фактори системи комплементу, кініни, інтерферон, лізоцим, білки гострої фази і деякі інші (*див. тему «Патологія реактивності»*).

**Імунологічна реактивність** – здатність організму відповідати на дію Аг утворенням Ат і комплексом клітинних реакцій, специфічних відносно до даного Аг.

Імунні механізми є центральним біологічним механізмом реактивності і резистентності, основний біологічний сенс якого полягає у підтримці антигенного гомеостазу. Імунологічна реактивність забезпечує захист організму від інфекційних агентів, а також визначає різні види неінфекційних імунологічних процесів.

#### **Механізми імунологічної реактивності:**

• **Гуморальний тип імунної відповіді** спрямований на позаклітинні бактерії і віруси. *Ефекторна ланка* – Ат (Іg), які є продуктами діяльності зрілих В-лімфоцитів (плазматичних клітин).

• **Клітинний тип імунної відповіді** спрямований на захист від внутрішньоклітинних інфекцій і мікозів, внутрішньоклітинних паразитів і пухлинних клітин. *Ефекторна ланка* – імунні Т-лімфоцити, що несуть специфічні рецептори до даного Аг.

### **ІМУНОПАТОЛОГІЧНІ СТАНИ**

Імунна система, як і будь-які системи організму, схильна до патологічного процесу. Розділ теоретичної і практичної медицини, що вивчає закономірності порушень імунної системи, які лежать в основі різних патологічних процесів і захворювань, отримав назву **імунопатологія**.

Основу імунопатології становить нездатність імунної системи забезпечувати антигенний гомеостаз організму (розпізнати «своє» і «чужорідне»), виконувати властиві їй в нормі захисні функції («своє» не чіпати, «чуже» знищити).

Імунодефіцитні стани, патологічна толерантність, реакції «трансплантат проти господаря» є наслідком дефекту або порушення діяльності одного або декількох ланок системи ІБН, що забезпечують в нормі ефективну імунну відповідь.

#### **Етіологія імунопатологічних станів**

Імунопатологічні стани можуть бути первинними або вторинними.

**1. Причина первинних порушень** – успадкований або вроджений дефект генетичної програми імунокомпетентних клітин, а також клітин, що забезпечують неспецифічний захист організму.

**2. Причина вторинних порушень** – розлади, що виникають після народження на різних етапах онтогенезу індивіда. Вони розвиваються в результаті пошкодження клітин системи ІБН, що мали нормальну генетичну програму, під впливом факторів різної природи:

- *фізичної;*
- *хімічної;*
- *біологічної.*

**Патогенез імунопатологічних станів** складний і має декілька варіантів розвитку:

• **Гіпорегенераційний** полягає в гальмуванні проліферації стовбурових гемопоетичних і/або поліпотентних, а також інших проліферуючих попередників клітин імунної системи.

• **Дисрегуляторний** обумовлений розладами диференціювання антиген-презентуючих клітин і/або Т-і/або В-лімфоцитів, а також кооперації цих клітин.

#### **Причини**

1. Зміна співвідношення кількості і/або ефектів різних категорій імунокомпетентних клітин.

2. Порушення вмісту, числа або чутливості рецепторів до них на мембранах імуніцитів, що приводить до імунодефіциту і патологічної толерантності.

- **Деструктивний (цитолітичний)** полягає у масованому руйнуванні імуніцитів.

#### **Причини**

1. Дефект самих імуніцитів.
2. Дія на імунікомпетентні клітини цитолітичних агентів. При масованому руйнуванні імуніцитів розвивається лейкопенія і різні імуніпатологічні стани.

**Імунодефіцитні стани (ІДС)** – стійкі або тимчасові зміни імунного статусу, зумовлені дефектом одного або декількох механізмів імунної відповіді на антигенні впливи.

В основі розвитку ІДС, як правило, знаходяться відсутність або дефіцит клітин імунної системи і/або розлади їх функцій. Це обумовлює високу частоту розвитку при ІДС різних інфекційних, паразитарних, пухлинних і алергічних захворювань. З іншого боку, при виснажуючих захворюваннях часто розвиваються ІДС. ІДС та імунодефіцити – типові форми патології системи ІБН, що характеризуються зниженням ефективності або нездатністю імунної системи організму до здійснення реакцій деструкції та елімінації чужорідного Аг.

#### **Фактори ризику імунодефіциту**

- Обтяжений сімейний анамнез.
- Майже всі шкідливі звички.
- Старіння.

#### **Види імунодефіцитів**

*Первинні* – успадковані і вроджені (генетичні) дефекти імунної системи.

*Вторинні* – імунна недостатність розвивається внаслідок ендо- та екзогенних впливів на нормальну імунну систему (наприклад, близько 90 % всіх вірусних інфекцій супроводжується транзиторною імунодепресією).

#### **Первинні імунодефіцитні стани**

Відповідно до номенклатури ВООЗ під імунологічною недостатністю первинного походження прийнято розуміти генетично обумовлену нездатність організму реалізувати ту чи іншу ланку імунної відповіді.

Відповідно до *класифікації, запропонованої ВОЗ*, залежно від переважного ураження В- і Т-ланки імунної системи виділяють наступні первинні специфічні ІДС:

1. Комбіновані з одночасним (в однаковому або різному ступені вираженості) пошкодженням клітинної (Т) і гуморальної (В) ланок імунної системи.
2. З переважним пошкодженням клітинної (Т) ланки імунної системи.
3. З переважним пошкодженням гуморальної (В) ланки імунної системи.

#### **1. Комбінований Т- і В-імунодефіцит.**

Важкий комбінований Т- і В-імунодефіцит відрізняється виникненням дефекту імунокомпетентних структур на самих ранніх етапах розвитку організму. Характерне одночасне і виражене зниження Т- і В-лімфоцитів, плазматичних клітин. Клінічно проявляється різким зниженням реак-

тивності і резистентності організму до дії різних патогенних факторів (вірусів, бактерій, грибів).

### **Швейцарський тип агаммаглобулінемії**

Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Можливі зчеплена зі статтю та спорадична форми. В основі механізму імунodefіциту лежить *генетичний дефект* на рівні ферментів аденозиндезамінази і пуриннуклеотидфосфорилази, що веде до порушення *метаболізму аденозину*. В результаті блокується вироблення гіпоксантину і надлишково накопичується у тканинах АТФ, що **блокує дозрівання Т-клітин**.

Патогенез захворювання обумовлений дефіцитом в основному Т-лімфоцитів і в меншому ступені В-лімфоцитів при порушенні їх дозрівання і функціональної активності (здатності трансформуватися в плазматичні клітини).

**Прояви захворювання** спостерігаються вже в перші тижні життя:

- Важкі рецидивуючі запальні процеси вірусної, бактеріальної, паразитарної і грибкової етіології.

- Гіпоплазія тимуса і лімфоїдної тканини, особливо ЛВ.
- Лімфоцитопенія, гіпогаммаглобулінемія.
- Зниження рівня Іg в сироватці крові (сліди ІgG, відсутні ІgM і ІgA).

Без лікування діти гинуть в перші 2 роки життя. Єдиний ефективний спосіб лікування – трансплантація КМ.

### **Синдром Луї–Бар (атаксія–телеангіектазія)**

Перші ознаки захворювання з'являються в період з 5 міс до 3–5 років. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Захворювання пов'язане з дефектністю кіназ, що беруть участь у регуляції клітинного циклу. Дефект локалізований в хромосомі 11q22. Характеризується зниженням кількості та особливостями дозрівання Т- і В-лімфоцитів. Серед Т-лімфоцитів в основному страждає субпопуляція Т-хелперів. Недостатність В-лімфоцитів проявляється зниженням рівня Іg.

**Прояви захворювання:**

1. Неврологічні розлади (атаксія, порушення координації, порушення мови, скандована мова, ністагм) – прояви вродженої атрофії мозочка.
2. Ураження дрібних судин: телеангіектазії (локальні розширення судин) шкіри, СО.
3. Психічні порушення (розумова відсталість).
4. Ендокринна патологія (порушення функції надниркових залоз, гонад та ін.).
5. Рецидивуючі вірусні, бактеріальні, паразитарні та грибкові захворювання.
6. Гіпоплазія вилочкової залози.
7. Ураження опорно-рухового апарату: розвиток кіфозу, сколіозу, кіфосколіозу, деформація грудної клітки.
8. Лімфоцитопенія.
9. Істотне зниження рівня Іg, особливо ізотипів ІdA, ІgE, ІgG.

10. Частий розвиток пухлин (особливо в лімфоїдній системі).

11. Хворі гинуть від прогресування інфекції і злоякісних новоутворень. Тривалість життя рідко досягає 20–30 років.

### ***Синдром Віскотта–Олдріча***

Захворювання зчеплене зі статтю (Х-зчеплений тип захворювання). Характерне порушення активації CD4+ і CD8+ – клітин, продукції IgI4 до капсулярних бактерій (у хворих не виробляються Ат до полісахаридів). Одразу після народження ураження Т-системи не проявляється, але з часом прогресивно знижується кількість лімфоцитів у Т-зонах ЛВ і пригнічуються реакції клітинного імунітету. Незважаючи на нормальну кількість В-лімфоцитів, різко пригнічена продукція природних Ат і вироблення Ат на імунізацію полісахаридними Аг.

### ***Прояви захворювання:***

- Ушкодження шкіри (екзема).
- Рецидивуючі запальні процеси вірусної, бактеріальної, паразитарної та грибової етіології.

- Геморагічний синдром внаслідок тромбоцитопенії (петехіальний висип, кровотечі).

- Зниження в крові IgM при нормальному вмісті IgG і підвищеному вмісті ІдА і ІдЕ. Розвиток злоякісних новоутворень (приблизно в 10 % випадків).

- Тривалість життя дітей не перевищує 10 років.

### ***2. Імунодефіцити з переважним порушенням Т-системи лімфоцитів.***

До групи Т-клітинних імунодефіцитів відносяться:

- ✓ Синдром Ді-Джорджі.

- ✓ Синдром Незелофа.

- ✓ Хронічний шкірно-слизовий кандидоз.

ІДС з переважним порушенням Т-системи лімфоцитів супроводжуються зниженням клітинного імунітету внаслідок вираженого зменшення кількості і функціональної активності Т-лімфоцитів (кілерів). Виявляється гіпоплазія тимуса.

Генетичний блок розмноження і диференціювання можливий в будь-якому періоді генезу Т-лімфоцитів. Клінічно Т-лімфоцитарні ІДС проявляються розвитком вірусних і грибкових інфекцій шкіри, нігтів, волосистої частини голови, СО бронхолегеневого апарату, кишечника, геніталій. Часто першими ознаками імунодефіциту є молочниця, ускладнення після вакцинації БЦЖ, важкі форми інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу 1-го та 2-го серотипів і вірусом вітряної віспи – оперізуючого лишая.

Досить повно описані 2 форми імунологічної недостатності за Т-типом – синдром Ді Джорджі і синдром Незелофа.

### ***Синдром Ді–Джорджі***

Розвивається в результаті вад ембріонального розвитку (порушення формування 3-го і 4-го навкологлоткових зябрових кишень в ембріональному періоді). Можлива делеція 22 хромосоми. Характеризується пору-

шенням диференціювання клітин-попередників Т-лімфоцитів у Т0-лімфоцити, у зв'язку з чим різко пригнічені реакції клітинного імунітету (імунна відповідь клітинного типу неможлива); реакція гуморального імунітету знижена, але збережена.

***Прояви захворювання:***

1. Дефекти обличчя (низько розташовані вуха, розщеплення по середній лінії обличчя («вовча паша»), недорозвинена щелепа, гіпертелоризм та ін.).
2. Вроджена патологія серця і магістральних судин.
3. Гіпокальціємічні судоми (проявляються через 1–2 доби після народження).
4. Гіпоплазія тимуса і парацитоподібних залоз.
5. Підвищена сприйнятливість до інфекцій.
6. Зниження вмісту в крові Т-клітин (CD3+, CD4+, CD8+) і їх функціональної активності.
7. Пригнічення реакцій гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) (зокрема, відторгнення трансплантату) при збереженні гуморального імунітету.
8. Нормальний В-клітинний імунітет.
9. Мікроскопічно: відсутні тимусзалежні зони ЛВ і селезінки.

***Синдром Незелофа***

Характерна аплазія вилочкової залози без аплазії парацитоподібних залоз. Генетичний дефект передається за аутосомно-рецесивним типом. Порушується перетворення Т0-лімфоцитів у Т1-лімфоцити, внаслідок чого не можуть здійснюватися клітинні механізми імунної відповіді. Реакції гуморального імунітету можуть бути збережені.

***Прояви захворювання***

- З неонатального періоду рецидивуючі інфекційні процеси (вірусної і грибкової етіології).
- Алімфоцитоз.

***3. Імунодефіцити з переважним порушенням В-системи лімфоцитів.***

Захворювання характеризуються нормальним рівнем, але зниженою функціональною активністю В-лімфоцитів, зменшеною кількістю плазматичних клітин і Ат. На тлі різко пригніченого гуморального імунітету спостерігається нормальний клітинний імунітет.

У хворих відзначається частий розвиток гнійних інфекцій, автоімунних процесів і незначне зниження стійкості до вірусів і грибів.

Клінічні форми переважного дефіциту В-системи лімфоцитів – агаммаглобулінемія Брутона, синдром Йова, селективний дефіцит ізотипів IgG, або IgA, або IgM.

***Агаммаглобулінемія Брутона (хвороба Брутона)***

Захворювання зчеплене з Х-хромосомою, має рецесивний тип успадкування. Хворіють тільки хлопчики, які мають набір статевих хромосом ХУ.

### ***Дисгаммаглобуліемія***

При цих станах є зниження в крові одного–двох класів Ig при нормальному або підвищеному вмісті інших. Розвиток патології пов'язують з порушенням механізмів контролю за синтезом IgI перемикання їх продукції з одного класу на інший. Варіанти селективного дефіциту Ig:

- Селективний дефіцит IgA.
- Селективний дефіцит IgM.
- Селективний дефіцит IgG (IgG<sub>2</sub> і IgG<sub>4</sub>).
- Селективний дефіцит IgE.
- Дефіцит Ат при нормо- або гіпергаммаглобуліемії.

Серед вказаних селективних дефіцитів Ig найбільш часто трапляється дефіцит IgA (1/500–1/700 людина). Є дані про сімейні випадки.

***Селективний дефіцит IgA.*** Стан розвивається через нездатність В-лімфоцитів диференціюватися в IgA-секретуючі клітини. Передається як аутосомно-рецесивна, іноді домінантна ознака. Діагностується у дітей старше 1 року, якщо концентрація IgA в сироватці крові нижче 5 мг% при достатньому рівні інших класів Ig та відсутності ознак інших ІДС (наприклад, атаксії–телеангіектазії). Проявляється різними симптомами; в окремих випадках може бути безсимптомним. Частими проявами бувають рецидивуючі інфекції СО дихальних шляхів, урогенітального тракту, кишечника, інфекції ЛОР-органів. Низький рівень IgA обумовлює схильність до алергії.

***Селективний дефіцит IgM.*** З раннього віку рецидивуючі інфекції різної локалізації (стафілококова піодермія, менінгококова септицемія, виразковий коліт з тривалою діареєю). Менінгококова інфекція для осіб з дефіцитом IgM часто є фатальною.

***Селективний дефіцит IgG.*** Дефіцит одного або декількох субкласів IgG. При цьому концентрація IgA і IgM в межах норми або дещо підвищена. При дефіциті IgG спостерігаються респіраторні, бронхолегеневі інфекції, часто викликані пневмококами, паличкою інфлюенци.

### **Вторинна імунологічна недостатність**

**Вторинні (набуті) імунодефіцити (ІД)** – порушення імунного захисту організму, що трапляються в постнатальному періоді в результаті дії зовнішніх або внутрішніх чинників, не пов'язаних з первинним ураженням генетичного апарату. Набуті ІД вкрай різноманітні, супроводжуються ураженням як Т-, так і В-системи імунітету, а нерідко й обох систем.

#### ***Причини вторинного імунодефіциту:***

- Транзиторний ІД у новонароджених дітей і у людей похилого віку.
- Недостатність харчування, травлення, а також кишкового всмоктування.
- Важкі запальні процеси.
- Інфекції (кір, краснуха, лепра та ін.).
- Пухлини.
- Втрата білків сироватки крові.
- Гіпоксія.

- Гіпотиреоз.
- Уремія (хронічна ниркова недостатність).

### **Принципи терапії та профілактики ІД**

#### **Загальна тактика лікування ІД**

- Лікування визначається типом ІД.
- При важкій патології Т-клітин показана трансплантація КМ.
- При недостатності IgG – внутрішньовенне введення розчинів, що містять Ig.
- Не слід вводити живі вакцини хворим з ІД і членам їх сімей.
- При клітинному ІД протипоказано переливання свіжої крові і препаратів крові.
- Ig і плазму не слід вводити пацієнтам з селективною недостатністю IgA.
- При тромбоцитопенії слід уникати внутрішньом'язових ін'єкцій.
- Перед хірургічними або стоматологічними втручаннями призначення антибіотиків.

#### **Медикаментозна терапія ІД**

Практично при всіх формах необхідне призначення:

- антибіотиків (для профілактики і негайного лікування інфекцій);
- імуностимуляторів.

При гуморальних і комбінованих ІД – замісна терапія імуноглобулінами.

При недостатності аденозиндезамінази – замісна терапія ферментом, кон'югованим з поліетиленгліколем, а також генна терапія (кориговані Т-лімфоцити пацієнта).

#### **Ускладнення ІД**

- Автоімунні захворювання.
- Розвиток сироваткової хвороби при лікуванні Y-глобуліном.
- Розвиток злоякісних новоутворень.
- Важкі інфекції.

Реакція «трансплантат проти господаря» (зазвичай в результаті проведення гемотрансфузії у пацієнтів з важким комбінованим ІД).

**Профілактика ІД.** При первинних ІД необхідно медико-генетичне консультування.

#### **Завдання для самостійної роботи**

Необхідно обґрунтувати механізми імунологічної реактивності. Пояснювати механізми, що дають організмові змогу виробляти антитіла проти усіх антигенів, які є в природі і створюються штучно. Здійснити розбір помилок за поясненнями правильних відповідей

#### **Перелік питань та робіт, що підлягають вивченню:**

1. Поняття про імунітет та імунологічну реактивність.
2. Фізіологічна і патологічна імунологічна реактивність.
3. Специфічні і неспецифічні, клітинні і гуморальні механізми імунологічної реактивності (імунні реакції).

4. Поняття про імунодефіцитні та імунодепресивні стани.
5. Класифікація імунодефіцитних станів. Особливості окремих видів.
6. Імунодефіцити, пов'язані з порушенням Т-лімфоцитів.
7. Імунодефіцити, пов'язані з порушенням В-лімфоцитів.
8. Комбіновані імунодефіцитні стани.
9. Етіологія, патогенез синдрому набутого імунодефіциту (СНІД).
10. Імунологічна толерантність.
11. Патологічні основи трансплантації органів і тканин.

### **Перелік практичних навичок, якими необхідно оволодіти**

Механізми імунологічної реактивності, аналіз механізмів захисту слизової оболонки порожнини рота, механізми високо- і низькодозової імунологічної толерантності, пояснення порушень, що ведуть до набутої недостатності імунної системи – імунодепресивних станів.

### **Ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань**

1. У хворого з клінічними ознаками первинного ІД виявлено порушення функції антигенпрезентації імунокомпетентним клітинам. Дефект структур яких клітин є можливим?

- |                                |                        |
|--------------------------------|------------------------|
| <i>A. Фібробласти.</i>         | <i>D. В-лімфоцити.</i> |
| <i>B. Т-лімфоцити.</i>         | <i>E. 0-лімфоцити.</i> |
| <i>C. Макрофаги, моноцити.</i> |                        |

2. Для діагностики генералізованої герпетичної інфекції досліджено сироватку крові з метою виявлення специфічних Ат певного класу. Ат якого класу свідчать про гостру стадію вірусної інфекції?

- |                 |                 |                 |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| <i>A. Ig M.</i> | <i>C. Ig E.</i> | <i>E. Ig D.</i> |
| <i>B. Ig A.</i> | <i>D. Ig G.</i> |                 |

3. Хлопчик на другому році життя став часто хворіти на респіраторні захворювання, стоматити, гнійничкові ураження шкіри. Навіть невеликі пошкодження шкіри (ясен) і СО ускладнюються тривалим запаленням. Встановлено, що в крові дитини практично відсутні Ig всіх класів. Зниження функціональної активності якої клітинної популяції лежить в основі описаного синдрому?

- |                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| <i>A. NK-лімфоцити.</i> | <i>D. Макрофаги.</i>   |
| <i>B. В-лімфоцити.</i>  | <i>E. Т-лімфоцити.</i> |
| <i>C. Нейтрофіли.</i>   |                        |

4. При обстеженні хворого, який тривалий час приймає глюкокортикоїди, виявлена лімфопенія. Як можна охарактеризувати функціональний стан імунної системи пацієнта?

- |                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <i>A. Імунодефіцит вторинний.</i> | <i>D. Толерантність до аутоантигенів.</i> |
| <i>B. Імунодефіцит первинний.</i> | <i>E. Анафілаксія.</i>                    |
| <i>C. Імунодефіцит вроджений.</i> |   |

5. При дослідженні стану імунної системи хворого із хронічними грибковими ураженнями шкіри виявлено порушення клітинного імунітету. Зниження яких показників найбільш характерне при цьому?
- A. Імуноглобулінів G. C. Т-лімфоцитів.*  
*B. Імуноглобулінів E. D. В-лімфоцитів. E. Плазмоцитів.*
6. У дитини двох років встановлено діагноз гіпоплазія тимуса. Який показник стану імунної системи є найбільш характерним для цього імунодефіциту?
- A. Зниження кількості В-лімфоцитів.*  
*B. Дефіцит Т і В-лімфоцитів.*  
*C. Зниження кількості Т-лімфоцитів.*  
*D. Відсутність плазматичних клітин.*  
*E. Зниження імуноглобулінів М.*
7. У хворого спостерігається синдром Ді-Джорджі, в основі якого лежить гіпоплазія вилочкової залози. До якої форми імунної патології належить ця хвороба?
- A. Вродженого дефіциту В-лімфоцитів.*  
*B. Набутого дефіциту В-лімфоцитів.*  
*C. Набутого дефіциту Т-лімфоцитів.*  
*D. Вродженого дефіциту Т-лімфоцитів.*  
*E. Імунодепресії в системі Т-лімфоцитів.*
8. У мишей з відсутнім волосяним покривом (тобто nude – голі) не було клітинних реакцій уповільненого типу. Для цієї патології найбільш імовірно наступне:
- A. Відсутність вилочкової залози.*  
*B. Відсутність гаммаглобулінів у крові.*  
*C. Порушення гемопоезу.*  
*D. Дефект фагоцитозу.*  
*E. Дефіцит компонентів системи комплементу.*
9. При оформленні дитини в школу для вирішення питання про необхідність ревакцинації поставлена проба Манту, яка виявилася негативною. Про що свідчить даний результат проби?
- A. Відсутність клітинного імунітету до туберкульозу.*  
*B. Відсутність Аг до туберкульозних бактерій.*  
*C. Наявність клітинного імунітету до туберкульозу.*  
*D. Відсутність антитоксичну імунітету до туберкульозу.*  
*E. Наявність Аг до туберкульозних бактерій.*
10. У хворій аналіз крові виявив ознаки ВІЛ інфекції. Ураження яких імунокомпетентних клітин характерне для СНІДу?
- A. Т-хелперів. D. Макрофагів.*  
*B. Т-кілерів. E. Нейтрофілів.*  
*C. В-лімфоцитів.*

### Еталони правильних відповідей

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<i>C</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	<i>C</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>A</i>

### Рекомендації щодо оформлення результатів роботи

1. Письмова відповідь на тестові завдання (початковий рівень знань).
2. Результати експерименту оформляють у вигляді протоколу проведення експерименту з визначенням відповідних висновків.
3. Протокол рішення ситуаційних завдань з поясненням правильних відповідей.

### Література

#### Основна

1. Патолофізіологія : підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін. ; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биць, М.В. Кришталя. 6-е вид., виправл. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 752 с.
2. Атаман О.В. Патолофізіологія : в 2 т. Т. 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Вінниця : Нова Книга, 2012. 592 с.
3. Атаман О.В. Патолофізіологія : підручник: в 2 т. Т. 2. Патолофізіологія органів і систем. Вид. 2-ге, стер. Вінниця : Нова Книга, 2017. 448 с.
4. Патолофізіологія / за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биць, М.В. Кришталя. 4-е вид., переробл. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. 752 с.
5. Сімеонова Н.В. Pathophysiology = Патолофізіологія; за наук. ред. В.А. Міхньова. Київ : ВСВ «Медицина», 2010. 544 с.
6. General and Clinical Pathophysiology / ed. by A.V. Kubyshkin. Vinnitsia : Nova Knyha Pablishers, 2011. 656 p.

#### Допоміжна

7. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. Robbins Pathology basis of disease. 8th ed. Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2010. 1450 p.
8. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навч. посіб. Вид. 3-є, доп. та перероб. Вінниця : Нова Книга, 2010. 547 с.

## 5. АЛЕРГІЯ

**Кількість годин:** 2 академічні години.

**Обґрунтування теми.** Наразі людство переживає швидке збільшення частоти алергічних реакцій. Серед причин зростання можна відзначити неправильне харчування, неконтрольоване застосування ліків, особливо антибіотиків. Важливим фактором, який обумовлює зростання алергічних хвороб, є розвиток хімічної промисловості, виробництва синтетичних матеріалів, фарб, розчинників та інших хімічних сполук. Поряд зі збільшенням випадків алергічних хвороб, викликаних різними алергенами із зовнішнього середовища, в даний час увагу лікарів привертають алергічні захворювання, викликані ендогенними алергенами. Сучасні уявлення про механізми різних алергічних реакцій склалися головним чином на підставі експериментального вивчення анафілаксії та алергії.

**Мета заняття:**

**Загальна** – вивчити причини та механізми виникнення алергічних реакцій у людини і тварин. Вміти моделювати анафілактичний шок в експерименті для пояснення механізмів основних клінічних проявів анафілаксії.

**Конкретно:**

**Знати:**

1. Визначення поняття «алергія».
2. Основні властивості алергенів і алергійних антитіл.
3. Види та механізми сенсibiliзації організму.
4. Загальна характеристика алергічних реакцій негайного та уповільненого типу.
5. Основні умови отримання анафілактичного шоку в експерименті.
6. Стадії анафілактичного шоку.
7. Десенсибилізація: поняття, принципи та її види.

**Вміти:**

1. Охарактеризувати основні властивості алергенів і алергійних антитіл.
2. Розкрити види та механізми сенсibiliзації організму.
3. Дати загальну характеристику алергічних реакцій негайного та уповільненого типів.
4. Пояснити основні умови отримання анафілактичного шоку в експерименті.
5. Охарактеризувати стадії анафілактичного шоку.
6. Розкрити принципи десенсибилізації та її види.

**Практичні навички:**

1. Обґрунтувати взаємозв'язок імунітету і алергії, ставлення алергії до реактивності.
2. В експерименті відтворювати дегрануляцію базофільних гранулоцитів (тканинних базофілів) як одного з механізмів алергічних реакцій.

## Графологічна структура теми «Алергія» додається.

### Матеріальне та методичне забезпечення:

1. Лекції.
2. Методичні розробки для викладачів.
3. Методичні вказівки для студентів.
4. Набір тестових завдань для визначення базового рівня знань.
5. Набір ситуаційних завдань для визначення заключного рівня знань.
6. Набір завдань «КРОК-1».
7. Набір схем і таблиць (презентація).
8. Відеофільми.
9. Для експерименту: експериментальні тварини – кролики; мікроскопи, гістологічні препарати.

### Орієнтована карта роботи студентів

№ з/п	Етап заняття	Навчальний час, хв	Навчальні посібники		Місце проведення заняття
			Засоби навчання	Оснащення	
1	Визначення початкового рівня знань	10	Контроль теоретичної підготовки студентів програмованим методом за допомогою конструктивних відповідей на запитання білетів	Тест-контроль, запитання білетів	Навчальна кімната
2	Вирішення навчальних завдань за темою: 2.1. Розбір теоретичного матеріалу.	45	Розбір теоретичного матеріалу проводиться на основі контрольних запитань теми та задач «Крок-1».	Контрольні запитання теми, задачі «Крок-1».	Навчальна кімната
	2.2. Проведення експерименту	25	Вступ і підготовка до постановки експерименту. Постановка експерименту	Мікроскопи, гістологічні препарати, кролики	
3	Заключний етап визначення рівня знань і вмінь. Підбиття підсумків	10	Визначення вихідного рівня сформованості знань і вмінь	Вирішення ситуаційних завдань	Навчальна кімната

**Алергія** – це якісно змінена реакція організму на дію речовин антигенної природи, що викликає різні структурні і функціональні порушення. В основі алергічних реакцій лежить **імунологічний механізм**, і вони є **високоспецифічними**.

### Етіологія алергії

Аг, що викликає алергію, називається **алергеном**. Залежно від будови алергени бувають **повні і неповні (гаптени)**. Гаптен стає антигеном тільки після з'єднання з білками тканин організму.

За своєю природою алергени найчастіше є:

- білками;
- білково-полісахаридними або білково-ліпоїдними комплексами (сироваткові, тканинні, бактеріальні);
  - складними сполуками небілкової природи (полісахариди, полісахаридно-ліпоїдні комплекси – алерген домашнього пилу, бактеріальні алергени);
  - простими хімічними речовинами, у тому числі окремими елементами (бром, йод, хром, нікель).

### **Класифікація алергенів**

За А. Д. Адо (1970) залежно від походження розрізняють екзоалергени і ендоеалергени.

**Ендогенні алергени** поділяються на такі:

**1. Природні (первинні)** – це тканини:

- мозку;
- кришталика;
- гонад;
- ЦЗ.

**2. Набуті (вторинні):**

*Неінфекційні:* холодові, опікові і променеві алергени (індукують в організмі утворення алергенів із молекул організму шляхом денатурації білка та інших макромолекул і вивільнення нових детермінантних груп).

*Інфекційні:*

- прості;
- комплексні (тканина-мікроб, тканина-токсин, вірусіндуковані), що утворюються під впливом інфекції.

**Екзогенні алергени** поділяються на такі:

**1. Інфекційні:** бактеріальні, вірусні, грибові (збудники туберкульозу, токсоплазмозу, бруцельозу, віруси кору, грипу, герпесу, інфекційного гепатиту, кандиди, трихофіти, епідермофітія, актиноміцети та ін.).

**2. Неінфекційні:**

- Рослинні (пилок, сік рослин).
- Лікарські (вакцини, сироватки, антибіотики, сульфаніламід, вітаміни, інсулін, препарати миш'яку, йоду, ртуті та ін.).
- Харчові (тваринного і рослинного походження – коров'яче молоко, яйця, м'ясо, риба, цитрусові, полуниця, шоколад та ін.).
- Побутові (неорганічні та органічні речовини мікробного походження – пил домашня, бібліотечна, шерсть і лупа домашніх тварин, пух домашніх птахів, отрути перетинчастокрилих, постільні кліщі, корм для риб, миючі засоби та ін.).
- Прості хімічні речовини (урсол, бензол, формалін та ін.).

## Стадії алергічних реакцій

Незалежно від типу алергічної реакції в її розвитку можна виділити 3 стадії:

**1. Стадія імунних реакцій (імунологічна).** Вона включає:

Первинний контакт організму з Аг (сенсibiliзуючий контакт).

Період сенсibiliзації (вироблення і накопичення специфічних Ат або сенсibiliзованих Т-лімфоцитів).

Взаємодія Аг з Ат (що дозволяє контакт).

*Сенсibiliзація буває:*

1) активною – при імунізації Аг, коли у відповідь включається власна імунна система;

2) пасивною – в неімунізованому організмі при введенні йому сироватки крові, яка включає в себе Ат, або клітинні суспензії з сенсibiliзованими лімфоцитами, отриманими від активно сенсibiliзуючого даним Аг донора.

В імунологічній фазі визначаються два ключові моменти алергії – *тип і форма майбутньої алергічної реакції*.

**2. Стадія біохімічних реакцій (біохімічна, патохімічна).**

Біохімічна (патохімічна) стадія полягає в тому, що у відповідь на взаємодію Аг з Ат або Аг з сенсibiliзованими Т-лімфоцитами відбувається *активація клітин-мішеней і біохімічних чинників рідких середовищ* (плазми, тканинної рідини) з вивільненням або утворенням *біологічно активних речовин (БАР)* – медіаторів алергії. Перші медіатори алергії втягують інші клітини-ефектори, інші гуморальні фактори з утворенням вторинних медіаторів.

**3. Стадія функціональних і структурних змін (патофізіологічна).**

Патофізіологічна стадія характеризується появою клінічних симптомів алергії. Клінічні прояви алергії є результатом фармакологічних ефектів медіаторів алергії і, отже, залежать від набору і кількості цих медіаторів.

Підвищена чутливість організму в таких випадках *специфічна*: вона проявляється по відношенню до алергену, який *раніше викликав стан сенсibiliзації*.

**Неспецифічні алергічні реакції** виникають при першому контакті з алергеном без попередньої сенсibiliзації. Розвиток їх проходить тільки дві стадії – **патохімічну і патофізіологічну**. Алерген, який потрапляє до організму сам викликає утворення речовин, що ушкоджують клітини, тканини і органи.

## Класифікація специфічних алергічних реакцій

Існують різні **класифікації специфічних алергічних реакцій**. Із кількості існуючих класифікацій найбільшого поширення набула запропонована у 1968 р. Джеллом і Кумбсом (P. Gell і R. Coombs), відповідно до якої виділяють **4 типи алергічних реакцій**. На сьогодні використовують модифіковану класифікацію з виділенням **5 типів реакцій**. Кожен з цих типів має особливий імунний механізм і властивий йому набір медіаторів, що визначає клініку захворювання. I, II, III, V типи алергічних реакцій відносяться до категорії реакцій гуморального типу, оскільки еферентною ланкою їх розвитку є

В-лімфоцити і алергічні Ат, що відносяться до різних класів Ig. Алергічні реакції IV типу забезпечуються залученням в імунний процес Т-системи лімфоцитів, макрофагів, клітин-мішеней, які руйнуються.

### **1. Перший тип алергічних реакцій – алергічна реакція негайного типу (реагіновий, IgE-опосередкований, анафілактичний або atopічний тип).**

Розвиток алергічної реакції негайного типу пов'язаний з утворенням Ат, які отримали назву «реагіни». Вони відносяться, головним чином, до класу IgE. Реагіни утворюються при первинному контакті з Ag і фіксуються на тканинних базофілах (тобто відбувається їх сенсibilізація до причинного Ag). При повторному надходженні Ag ззовні відбувається його взаємодія з Ат, і на поверхні сенсibilізованих клітин утворюється комплекс Ag–Ат з їх наступною дегрануляцією сенсibilізованих базофілів з виділенням БАР – гістаміну, лейкотрієнів, хемотаксичних факторів, гепарину, тромбоцитарного фактора, які впливають на різні органи і тканини та визначають клінічні прояви захворювання. Зазвичай вони виникають через 15–20 хв після контакту сенсibilізованого організму зі специфічним алергеном (звідси і назва «реакція негайного типу»).

#### ***Наслідки алергічної реакції негайного типу різноманітні:***

- запалення СО носа (риніт) і очей (кон'юнктивіт);
- локальний набряк (набряк Квінке);
- поліноз;
- бронхіальна астма (БА);
- кропив'янка;
- atopічний дерматит (АД),
- анафілактичний шок.

Атопічна БА, АД, алергічний риніт, полінози належать до групи так званих *атопічних* хвороб. У їхньому розвитку велику роль відіграє спадкова схильність – підвищена здатність відповідати утворенням IgE і алергічною реакцією на дії алергенів.

### **2. Другий тип алергічних реакцій – цитотоксичний.**

При цитотоксичних реакціях алергенами (Ag) стають клітини тканини. Зазвичай це відбувається в результаті шкідливої дії лікарських препаратів, ферментів бактерій і вірусів при інфекційних процесах, а також лізосомальних ферментів фагоцитів.

У відповідь на появу змінених клітин утворюються Ат, представлені, головним чином, класами IgG і IgM. Ат взаємодіють з Ag, фіксуючись на поверхні клітини, що приводить до включення одного з двох цитотоксичних механізмів – *комплементарного* або механізму *антитілозалежної клітинної цитотоксичності*. Вид механізму залежить від кількості і характеру Ат (класу, підкласу), які взаємодіють з Ag, фіксованими на поверхні клітини. У *першому випадку* відбувається активація комплекменту, утворюються активні його фрагменти, що спричиняє пошкодження клітин і навіть їх руйнування. У *другому випадку* до Ат, фіксованих на поверхні

клітини-мішені, приєднуються Т-кілери, що утворюють супероксидний аніон-радикал (активну форму кисню), який пошкоджує клітину-мішень. Пошкоджені клітини фагоцитуються макрофагами.

**До цитотоксичного типу реакцій відносяться:**

- розвиток лейкопенії, тромбоцитопенії, гемолітичної анемії при лікарській алергії;
- алергічні гемотрансфузійні реакції при переливанні крові;
- розвиток гемолітичної анемії при гемолітичній хворобі новонароджених, міастенія;
- постінфарктний і посткомісуротомічний міокардит;
- дія антиретиккулярної цитотоксичної сироватки Богомольця.

**3. Третій тип алергічних реакцій – пошкодження тканин імунними комплексами (реакція типу Артюса, імунокомплексний тип).**

На відміну від першого і другого типів реакцій Аг та Ат не є компонентами клітин, а утворення комплексу Аг–Ат відбувається в крові та міжклітинній рідині при алергічних реакціях імунокомплексного типу алерген присутній в розчинній формі (бактеріальні, вірусні, грибкові Аг, лікарські препарати, харчові речовини). Утворені Ат відносяться, головним чином, до класів IgG1, IgG2, IgG3 та IgM. Ці Ат називають *преципітуючими* за їх здатність утворювати преципітат при з'єднанні з відповідним Аг. Такий імунний комплекс може відкладатися в тканинах, чому сприяють підвищення проникності судинної стінки, утворення комплексу в невеликому надлишку Аг, зниження активності фагоцитуючих клітин, що веде до пригнічення процесу очищення організму від імунних комплексів і до збільшення часу їх циркуляції в організмі.

Комплекси, які відклалися в тканинах, взаємодіють з комплементом. Утворюються його активні фрагменти, що мають хемотаксичну активність, стимулюють активність нейтрофілів, підвищують проникність судин і сприяють розвитку запалення. Нейтрофіли фагоцитують імунні комплекси і при цьому виділяють лізосомальні ферменти. Посилюється протеоліз в місцях відкладення імунних комплексів. Активується калікреїн-кінінова система. В результаті відбувається пошкодження тканин і, як реакція на це ушкодження, виникає запалення.

Третій тип алергічних реакцій є провідним у розвитку:

- сироваткової хвороби;
- екзогенного алергічного альвеоліту;
- деяких випадків лікарської алергії;
- харчової алергії;
- ряду автоалергічних захворювань (ревматоїдного артрити, СЧВ та ін.);
- гломерулонефриту;
- місцевих реакцій за типом експериментального феномену Артюса.

**4. Четвертий тип алергічних реакцій – алергічна реакція уповільне-**

**ного типу (гіперчутливість сповільненого типу, клітинна гіперчутливість).**

При цьому типі реакцій роль Ат виконують сенсibilізовані лімфоцити, що мають на своїх мембранах структури, аналогічні Ат. Реакція сповільненого типу в сенсibilізованому організмі проявляється через 24–48 год після контакту з алергеном.

В основі реакцій сповільненого типу лежить утворення так званих сенсibilізованих Т-лімфоцитів (Т-кілерів). При хронічних інфекціях, таких як туберкульоз, токсоплазмоз, вірусний гепатит, збудник розмножується внутрішньоклітинно, і виникає необхідність знищення інфікованих клітин, що і здійснюють Т-кілери, здатні впізнавати інфіковані клітини. У процесі цієї реакції виділяються інтерлейкіни, інші медіатори, що залучають до місця подій спочатку нейтрофіли. Потім нейтрофільна інфільтрація змінюється мононуклеарною, з'являються епітеліюїдні клітини і формується гранульома.

Контактні дерматити також викликаються реакціями сповільненого типу: прості хімічні сполуки, наприклад, солі хрому, приєднуються до білків клітин шкіри, і ці білки стають чужорідними для організму (авто-Аг). Розвивається сенсibilізація, а при повторних контактах із алергеном виникає захворювання.

*До реакцій сповільненого типу відносяться:*

- бактеріальна алергія, тобто що супроводжує інфекційні захворювання (у зв'язку з особливою виразністю алергічного компонента цих захворювань вони називаються інфекційно-алергічними): туберкульоз, лепра, бруцельоз, сифіліс, грибові захворювання шкіри і легенів, протозойні інфекції, інфекційно-алергічні бронхіальна астма, риніт, кон'юнктивіт;

- алергічний контактний дерматит;

- вірусний гепатит;

- реакція відторгнення гомотрансплантату.

Часто IV тип алергії є провідним у патогенезі аутоімунних захворювань.

## **5. П'ятий тип алергічних реакцій – рецепторно-опосередкована алергічна реакція негайного типу**

У ролі Аг при зазначених реакціях виступають нейромедіатори, або гормони, що індують синтез Ат, головним чином класу IgG, які взаємодіють зі структурами, розташованими в рецепторному комплексі, викликаючи стимулюючу або інгібуючу дію на клітину-мішень.

При реалізації реакцій цього типу *пошкодження клітин не настає*, а, навпаки, відбувається активація або пригнічення функції клітин. Особливістю цих реакцій є те, що в них беруть участь Ат, що не мають комплементзв'язуючої активності. Якщо такі Ат спрямовані проти компонентів клітинної поверхні, що беруть участь у фізіологічній активації клітин (наприклад, проти рецепторів фізіологічних медіаторів), то вони будуть викликати стимуляцію даного типу клітин.

Так, взаємодія Ат з Аг-детермінантами, що входять в структуру рецептора ТТГ, призводить до реакції, аналогічної дії самого гормону, тобто до стимуляції тиреоїдних клітин і продукції ШЗ гормонів. Фактично такі Ат відносяться до *автоімунних Ат*. Цей імунний механізм лежить в основі розвитку дифузного токсичного зобу. Описана можливість *інгібуючого впливу* Ат на клітини і пригнічення ефектів інсуліну.

Включення того чи іншого імунного механізму визначається *властивостями Аг і реактивністю організму*.

Умови можуть бути зовнішніми (кількість алергену, тривалість і характер його дії) і внутрішніми. Внутрішні умови представлені в узагальненому вигляді *реактивністю організму*, яка в значній мірі визначає, бути захворювання чи ні. Тому можна змінювати реактивність організму в напрямку, що утруднює реалізацію дії потенційних алергенів.

**Ідіосинкразія** (грец. *Idios* – власний, свій, *synkrosis* – зміщення) – особлива чутливість деяких людей до окремих харчових речовин або лікарських препаратів.

**Десенсибілізація** – це виведення організму зі стануенсибілізації.

**Шляхи десенсибілізації:**

1. Пригнічення вироблення Ат:
  - усунення алергену;
  - відтворення специфічної толерантності (пренатальне або неонатальне введення даного Аг; у дорослих – великі дози розчинної Аг);
  - імунодепресивні стани (опромінення, імунодепресанти, антилімфоцитарна сироватка).
2. Специфічна десенсибілізація за Безредком (введення в малих дозах алергену, оскільки БАР, що вивільняються при цьому, швидко інактивуються самим організмом і не викликають патогенних ефектів).
3. Десенсибілізацію можуть спричинити речовини, що діють на НС (неспецифічна десенсибілізація) – хлоралгідрат, адреналін, атропін та ін.
4. Інактивація БАР.
5. Захист клітин від дії БАР.
6. Корекція патофізіологічних порушень.

**Постановка експерименту.**

**Обговорення результатів та формулювання висновків**

**Дослід № 1.** Вивчення дегрануляції опасистих клітин за анафілактичного шоку у щурів.

1. До заняття щурів сенсibiliзували триразовим підшкірним введенням нормальної кінської сироватки з повним ад'ювантом Фрейнда (р-н вбитих мікобактерій туберкульозу, вазелінової олії і ланоліну – 1:1). Під шкіру вводили 0.5 мл суміші. Ін'єкції виконували через добу. Ад'ювантом Фрейнда служить для підвищення чутливості щурів до кінської сироватки, оскільки щури мають природну рефрактерність до чужорідного білка.

2. На висоті сенсibiliзації (через 12–17 діб після останньої ін'єкції алергену з ад'ювантом) тваринам внутрішньовенно вводили 1 мл кінської сироватки для відтворення анафілактичного шоку.

3. Контрольним тваринам на висоті сенсibiliзації вводили ізотонічний розчин хлориду натрію.

4. Після загибелі (або забою контрольних) тварин готували препарати брижі: шматочки її фіксували 10 % формаліном із додаванням 0,1 % оцтової кислоти й забарвлювали 1 % розчином толуїдинового синього. Жирову тканину видаляли, тканину брижі проводили через спирти зростаючої концентрації, просвітлювали ксиололом і уклали в полістирол.

5. На занятті провести мікроскопію препаратів за збільшення  $\times 400$  (окуляр  $\times 10$ , об'єктив  $\times 40$ ).

6. Замалювати препарати.

7. Пояснення до препаратів:

**Препарат № 1 (контроль).** Тучні клітини округлої або овальної форми, компактні, добре забарвлені толуїдиновим синім в інтенсивно синій колір. Дегранульовані клітини трапляються дуже рідко і становлять не більше 2–4 %.

**Препарат № 2 (дослід).** Тучні клітини збільшені, краї їх нечіткі. Більшість клітин виявляє ознаки дегрануляції різного ступеня. Дегранульовані клітини часто не становлять єдиного цілого і нагадують «гроно винограду», тому що складаються із сукупності окремих добре видимих гранул. Окремі клітини внаслідок розчинення гранул у міжклітинній рідині являють собою розмити пляму.

**Дослід № 2. Ознайомлення з методикою відтворення та місцевими проявами феномена Артюса у кроликів.**

1. У дослід взяти двох кроликів, яким до заняття з метою сенсibiliзації зроблено 4 ін'єкції (через кожні 5 днів по 5 мл) нормальної кінської сироватки під шкіру заздалегідь депілірованої середньої третини стегна. П'яту (роздільну) ін'єкцію одному кролику зроблено під шкіру, іншому – в суглоб.

2. На занятті звернути увагу на місцеві зовнішні прояви феномена Артюса (шкірного і суглобового): гіперемію, місцеве підвищення температури, набряк, порушення функції тощо.

**Дослід № 3. Вивчення морфологічних проявів феномена Артюса гістологічним методом.**

На занятті, під час мікроскопічного дослідження звернути увагу на явища геморагічного васкуліту: лейкоцитарні тромби в мікросудинах, інфільтрацію тканини лейкоцитами, набряк і геморагії.

**Обговорення результатів дослідів**

Перші ін'єкції кінської сироватки, які проведені в певні терміни, підвищили чутливість тварини до ін'єкцій речовини (сенсibiliзація). Надалі ін'єкції тієї самої сироватки спричинили розвиток бурхливої запальної реакції у місці її введення (роздільна ін'єкція). Необхідною умовою розвитку феномена Артюса є високий титр преципітуючих антитіл у крові. Після роздільної

ін'єкції в стінках судин місцево утворюється велика кількість преципітату (комплекс антиген–антигло), що призводить до розвитку геморагічного васкуліту з геморагічно-некротичним ураженням тканин. У генезі місцевих алергічних реакцій необхідно враховувати роль лейкоцитів і тромбоцитів, суттєва роль за феномена Артюса належить блокаді судин лейкоцитарними тромбами. У механізмі феномена Артюса значну роль відіграють порушення обмінних процесів. Дослідженнями, проведеними на кафедрі патологічної фізіології, встановлено патогенетичне значення порушення вуглеводного і нуклеїнового обміну.

У мікропрепараті вогнища феномена Артюса можна бачити лейкоцитарні тромби, інфільтрацію тканини лейкоцитами, фібринозний некроз судин.

Дегрануляція опасистих клітин за анафілактичної реакції пов'язана із взаємодією антигену з антитілами класу Ig E, що фіксувалися на поверхні опасистих клітин. Швидке звільнення з опасистих клітин біологічно активних речовин – один із найважливіших механізмів анафілаксії.

#### **Формулювання висновків щодо експерименту**

1. У сенсibilізованих ад'ювантом Фрейнда щурів розвинувся анафілактичний шок, про що свідчить дегрануляція небезпечних клітин. Швидке звільнення з небезпечних клітин біологічно активних речовин (гістамін, ТАФ та ін.) обумовили генералізовану вазодилатацію периферійних судин, падіння АТ, що клінічно проявилось розвитком анафілаксії.

2. У сенсibilізованого кролика багаторазовим введенням кінської сироватки розвинувся феномен Артюса у вигляді місцевих зовнішніх проявів (шкірного і суглобового): гіперемія, місцеве підвищення температури, набряк, порушення функції тощо. Феномен Артюса є місцевим проявом імунокомплексної алергічної реакції (III тип) і обумовлений утворенням ЦІК Аг–Ат (Ig M, IgG).

3. В основі розвитку імунокомплексної алергічної реакції (III тип) лежить утворення ЦІК з розвитком геморагічного васкуліту – лейкоцитарні тромби в мікросудинах, інфільтрація тканини лейкоцитами, набряк і геморагія.

#### **Завдання для самостійної роботи**

Необхідно обґрунтувати взаємозв'язок імунітету і алергії, ставлення алергії до реактивності. Вміти пояснити механізм виникнення. Здійснити розбір помилок з поясненням правильних відповідей.

#### **Перелік питань та робіт, що підлягають вивченню:**

1. Поняття про алергію.
2. Визначення алергенів.
3. Механізми імунологічної стадії алергічних реакцій:
  - а) сутність механізмів сенсibilізації та проявлення у випадку алергії сповільненого і негайного типу;
  - б) алергія як перенапруження або дисфункція імунної системи.

4. Механізми біохімічної стадії алергічних реакцій:
  - а) системи вироблення і дезактивації біологічно активних речовин (БАР);
  - б) особливості здійснення біохімічної стадії.
5. Механізми патофізіологічної стадії алергічних реакцій.
6. Класифікація механізмів розвитку алергічних реакцій.
7. Механізми основних алергічних реакцій негайного типу (анафілактичного шоку, бронхіальної астми, кропивниці, феномена Артюса, сінної гарячки тощо) і сповільненого (туберкулінової реакції, реакцій на інфекційні антигени, контактних дерматитів, імунологічних реакцій проти трансплантата).
8. Механізми аутоалергічних реакцій, гетеро- і параалергії.
9. Механізми десенсибілізації та попередження алергії.
10. Взаємозв'язок між алергією, імунітетом, імунологічною реактивністю та запаленням.

**Перелік практичних навичок, якими необхідно оволодіти.**

Вміти моделювати анафілактичний шок в експерименті для пояснення механізмів основних клінічних проявів анафілаксії.

**Ситуаційні задачі «КРОК-1» для визначення кінцевого рівня знань**

1. У хворого в серпні після роботи на дачі розвинувся стан, охарактеризований лікарем як стан підвищеної і якісно зміненої реакції на надходження в організм сполук антигенної або гаптенової природи. Який з станів найбільш підходить під описану лікарем характеристику?
 

<i>A. Анафілаксія.</i>	<i>D. Тахіфілаксія.</i>
<i>B. Параалергія.</i>	<i>E. Імунологічна толерантність.</i>
<i>C. Алергія.</i>	
2. Пацієнту перед екстракцією зуба була проведена провідникова анестезія новокаїном, після введення якого з'явилися набряк і гіперемія навколо місця уколу, свербіж шкіри, загальна слабкість, гіпотензія, рухове збудження. Як називається це ускладнення?
 

<i>A. Алергія.</i>	<i>D. Лікарська залежність.</i>
<i>B. Ідіосинкразія.</i>	<i>E. Запалення.</i>
<i>C. Тахіфілаксія.</i>	
3. Для моделювання анафілактичного шоку у морської свинки провели пасивну сенсибілізацію. Що слід ввести з метою пасивної сенсибілізації?
 

<i>A. Специфічні імуноглобуліни.</i>	<i>D. Тканинні базофіли.</i>
<i>B. Кінську сироватку.</i>	<i>E. В-лімфоцити.</i>
<i>C. Сенсибілізовані Т-лімфоцити.</i>	
4. Хворому для знеболення при видаленні каріозного зуба стоматологом був введений розчин новокаїну. Через кілька хвилин у хворого з'явилися симптоми: падіння АТ, збільшення ЧД, судоми. До якого типу алергічних реакцій можна віднести цей стан?

- A. Анафілактичного.*                      *D. Сповільненої гіперчутливості.*  
*B. Цитотоксичного.*                      *E. Стимулюючого.*  
*C. Імунокомплексного.*
- 5.** Жінка 27 років звернулася зі скаргами на свербіж і печіння в очах, сльозотечу, чхання, виділення з носа. Симптоми з'явилися після поїздки за місто влітку. Діагностовано поліноз. Який тип алергічної реакції розвився?  
*A. Цитотоксична.*  
*B. Реакція утворення імунних комплексів.*  
*C. Сповільнена чутливість.*  
*D. Анафілактична.*  
*E. Стимулююча.*
- 6.** Відразу після повторного введення антибіотику у пацієнта з'явилися задишка, відчуття страху, зниження АТ. Алергічні реакції якого типу лежать в основі цього стану?  
*A. Гуморальна цитотоксичність.*                      *D. Анафілактичні.*  
*B. Імунокомплексні.*                      *E. Стимулюючі.*  
*C. Клітинна цитотоксичність.*
- 7.** У чоловіка наприкінці весни з'являються ознаки риніту, почервоніння кон'юнктиви очей. У крові виявлено підвищений вміст еозинофілів. Який тип алергічної реакції?  
*A. Анафілактичний..*                      *D. Гіперчутливість сповільненого типу.*  
*B. Цитотоксичний.*                      *E. Стимулюючий.*  
*C. Імунокомплексний.*
- 8.** Під час сінокосу у одного з робочих піднялася температура тіла, з'явився озноб, сльозотеча, нежить. Робочий сказав, що у нього це спостерігається щорічно в такий час. Який тип алергічної реакції за Кумбсом і Джеллом?  
*A. Тип II.*      *B. Тип I.*      *C. Тип III.*      *D. Тип IV.*      *E. Тип V.*
- 9.** Чоловікові 37 років при лікуванні гострого пульпіту був введений розчин новокаїну. Через кілька хвилин у пацієнта розвинувся анафілактичний шок. З яким Ig, головним чином, взаємодіє в організмі Ag при даній алергічній реакції?  
*A. IgM.*      *B. IgA.*      *C. IgE.*      *D. IgD.*      *E. IgG.*
- 10.** Чоловікові 44 років з гострою пневмонією призначили пеніцилін внутрішньом'язово. Після проведення ін'єкції стан хворого різко погіршився: з'явилася задишка, хворий покритися холодним потом. Пульс – 140/хв, слабкого наповнення. АТ – 90/40 мм рт. ст. Яке ускладнення найбільш імовірно виникло?  
*A. Анафілактичний шок.*  
*B. Тромбоемболія легеневої артерії.*  
*C. Кардіогенний шок.*  
*D. Інфекційно-токсичний шок.*  
*E. –.*

11. Чоловікові 40 років при лікуванні пульпіту був введений розчин лідокаїну. Через кілька хвилин у хворого розвинулася тахікардія, різко знизився АТ. Який стан розвинувся у хворого?

- A. Анафілактичний шок. D. Стрес-адаптаційний синдром.  
 B. Краш-синдром. E. Опіковий шок.  
 C. Бронхіальний спазм.

12. хворого після введення протиправцевої сироватки розвинувся анафілактичний шок. Які клітини виділяють медіатори при класичному варіанті анафілаксії?

- A. Тканинні базофіли. C. Т-лімфоцити. E. В-лімфоцити.  
 B. Еозинофіли. D. Нейтрофіли.

13. У пацієнта через 30 хв після лікування у стоматолога з'явилися червоні сверблячі плями на шкірі обличчя і слизової рота. Був поставлений діагноз «кропив'янка». Яке з БАР, що викликає розширення судин і появу свербіж, виділяється при цьому типі алергічної реакції?

- A. Простагландин E2. C. Інтерлейкін-1. E. Гістамін.  
 B. Лейкотрієн B4. D. Брадикінін.

14. Жінка 54 років звернулася до лікаря зі скаргами на непереносимість курячих яєць, яка з'явилася недавно. Антигістамінні препарати, які призначив лікар, приводили до деякого поліпшення стану хворої. Які Ат могли сприяти розвитку цієї реакції?

- A. Ig A. B. Ig D. C. Ig G. D. Ig M. E. Ig E.

15. При розвитку анафілактичних реакцій спостерігаються виражені гіперемія, набряк, біль. Який медіатор анафілаксії визначає розвиток зазначених вище розладів?

- A. Гепарин. D. Гістамін.  
 B. Фактори хемотаксису. E. Білки комплекменту.  
 C. Фактор активації тромбоцитів.

16. Через кілька хвилин після введення препарату АТ у пацієнта знизився до 70/30 мм рт. ст. Який з хімічних медіаторів анафілаксії викликає вазодилатацію і шок?

- A. Гепарин. D. Фактор хемотаксису еозинофілів.  
 B. Інтерлейкіни. E. Фактор хемотаксису нейтрофілів.  
 C. Гістамін.

#### Еталони правильних відповідей на завдання

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
С	А	А	А	Д	Д	А	С	Д	А	А	А	Е	Е	Д	С

### **Рекомендації щодо оформлення результатів роботи**

1. Письмова відповідь на тестові завдання (початковий рівень знань).
2. Результати експерименту оформляють у вигляді протоколу проведення експерименту з визначенням відповідних висновків.
3. Протокол рішення ситуаційних завдань з поясненням правильних відповідей.

### **Література**

#### **Основна**

1. Патолофізіологія : підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін. ; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Криштала. 6-е вид., виправл. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 752 с.
2. Атаман О.В. Патолофізіологія : в 2 т. Т. 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Вінниця : Нова Книга, 2012. 592 с.
3. Атаман О.В. Патолофізіологія: підручник : в 2 т. Т. 2. Патолофізіологія органів і систем. Вид. 2-ге, стер. Вінниця : Нова Книга, 2017. 448 с.
4. Патолофізіологія / за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Криштала. 4-е вид., переробл. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. 752 с.
5. Сімеонова Н.В. Pathophysiology = Патолофізіологія; за наук. ред. В.А. Міхньова. Київ : ВСВ «Медицина», 2010. 544 с.
6. General and Clinical Pathophysiology / ed. by A.V. Kubyshkin. Vinnitsia : Nova Knyha Pablishers, 2011. 656 p.

#### **Допоміжна**

7. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. Robbins Pathology basis of disease. 8th ed. Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2010. 1450 p.
8. Атаман О.В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навч. посіб. Вид. 3-є, доп. та перероб. Вінниця : Нова Книга, 2010. 547 с.

## 6. ТИПОВІ ПОРУШЕННЯ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ ТА МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ

**Кількість годин:** 2 академічні години.

**Обґрунтування теми.** Периферичним або місцевим (органним) кровообігом є кровообіг в межах окремих органів, тобто в судинах від дрібних артерій до дрібних вен. Його порушення широко розповсюджені при патології багатьох органів і систем. До мікроциркуляторного кровоносного русла відносяться судини, діаметр яких не перевищує 100 мкм (артеріоли, метартеріоли, капілярні судини, венули та артеріовенулярні анастомози). Під дією різних патогенних агентів, а особливо при порушеннях нервово-гуморальної регуляції кровообігу, в судинах розвиваються місцеві порушення кровообігу. Це призводить до того, що тканини недостатньо забезпечуються киснем і поживними речовинами. Крім того з них погано видаляються вуглекислий газ, а також метаболіти. Все це може призводити до важких функціональних змін в органах і тканинах.

Порушення периферичного кровообігу та мікроциркуляції включають: артеріальну та венозну гіперемії, ішемію, стаз. Як причину місцевих розладів кровообігу найчастіше визначають тромбоз та емболію.

Знання патогенезу типових порушень периферичного кровообігу та мікроциркуляції дозволять лікарю ефективно їх лікувати та розробляти профілактичні заходи.

### **Мета заняття:**

**Загальна** – вивчення змін місцевого кровообігу, які характерні для артеріальної та венозної гіперемії, ішемії, емболії, їх види, причини та механізми розвитку, а також прояви.

### **Конкретно:**

#### **Знати:**

1. Визначення термінів «периферичний» кровообіг та «мікроциркуляція».
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 патогенез. Наслідки.
5. Стаз. Його види, патогенез.
6. Тромбоз. Причини. Процес тромбоутворення, його механізми. Види тромбів. Наслідки тромбозу.
7. Емболія. Причини, види. Експериментальні моделі. Наслідки.
8. Паренхіматозна кровотеча. Причини, види, патогенез. Наслідки.

#### **Вміти:**

1. Експериментально моделювати артеріальну гіперемію та мікроциркуляторні явища при артеріальній гіперемії, венозну гіперемію, ішемію і емболію.

2. Пояснити механізми виникнення артеріальної та венозної гіперемії, ішемії, тромбозу і емболії, порушення мікроциркуляції та лімфообігу.

3. Визначати основні клінічні прояви артеріальної гіперемії, венозної гіперемії, ішемії, тромбозу та емболії.

### **Практичні навички**

Визначення за допомогою кейс завдань ознак порушень периферичного кровообігу та мікроциркуляції: артеріальної гіперемії, венозної гіперемії, ішемії, тромбозу, емболії (жирової, повітряної, газової, тромбоемболії легеневої артерії).

**Графологічна структура з теми «Типові порушення периферичного кровообігу та мікроциркуляції» додається.**

### **Матеріальне та методичне забезпечення теми:**

1. Лекції.
2. Методичні вказівки для викладачів.
3. Методичні вказівки для студентів.
4. Набір тестових завдань для визначення базового рівня знань.
5. Набір ситуаційних завдань для визначення заключного рівня знань.
6. Набір завдань «КРОК-1».
7. Набір схем і таблиць (презентація).
8. Набір ілюстративних карток з порушеннями периферичного кровообігу і мікроциркуляції.
9. Відеофільми.
10. Для експерименту: експериментальні тварини – кролі, жаби; пробка з боковим жолобком, пробкова дощечка для фіксації тварини, резиновий джгут, булавки, пінцети, шприці, ножиці, мікроскоп, 0,1 % розчин соляної кислоти, емульсія вазелінової олії.

### **Орієнтована карта роботи студентів за темою**

№ з/п	Етап заняття	Навчальний час, хв	Навчальне забезпечення		Місце проведення заняття
			Засоби навчання	Оснащення	
1	Визначення початкового рівня знань	10	Письмова відповідь на тестові завдання	Тестові завдання	Навчальна кімната
2	Розбір теоретичного матеріалу	35	Розбір теоретичного матеріалу на основі контрольних питань теми, ситуаційних завдань, завдань «КРОК-1»	Контрольні питання теми, завдання «КРОК-1», ситуаційні завдання	
3	Практична частина (проведення експерименту)	30	Введення і підготовка до постановки експерименту. Постановка експерименту. Обговорення результатів експерименту та формулювання висновків	Кролик. Жаба. Мікроскоп, пробкова дощечка, пінцети, шприці, зотонічний розчин NaCl, емульсія вазелінової олії	
4	Визначення заключного рівня знань і вмінь. Підбиття підсумків	15	Визначення вихідного рівня сформованості знань і вмінь	Завдання «КРОК-1», ситуаційні завдання	

## **АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРЕМІЯ**

Артеріальна гіперемія (АГ) (від грец. *hyper* – зверх, 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 ендогенні 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, а саме:

- 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,  $\alpha$ -кетоглутарової).

**За природою причинною** виділяють АГ фізичного, хімічного і біологічного генезу.

- **Фізичні** (механічний вплив, дуже висока температура, 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 внаслідок реалізації нейрогенного, гуморального, нейроміопаралітичного механізмів або їх поєднання.

- **Нейрогенний механізм АГ:** нейротонічний і нейропаралітичний види.

- ✓ **Нейротонічний:** обумовлений переважаним впливом дії парасимпатичної системи (порівняно з симпатичними) на стінки артеріальних судин.

- ✓ **Нейропаралітичний:** обумовлений зниженням або відсутністю («паралічем») симпатичних нервових впливів на стінки артерій і артеріол.

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

- **Нейроміопаралітичний механізм** характеризується:

- ✓ виснаженням запасів катехоламінів (КА) у синаптичних везикулах варикозних терміналей симпатичних нервових волокон у стінці артеріол;

- ✓ зниженням тонуусу гладеньких м'язів артеріальних судин.

Вказані зміни з боку артеріальних судин відбуваються в наслідок: а) тривалої дії на тканини/органи чинників фізичної або хімічної природи (струмів, тепла грілок, компресів, гірчичників, лікувальної грязі); б) припинення тривалого тиску на стінки артерій (асцитичної рідини, тугого бинтування, тісного одягу).

Дія зазначених факторів протягом тривалого часу суттєво знижує або повністю знімає міогенний і регуляторний (головним чином адренергічний) 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* – це відповідність АГ зміні 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 коротко-часного обмеження.

У цих випадках АГ сприяє доставці в тканини  $O_2$ , субстратів метаболізму, Ід, 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 кровопостачання, мікрогемодиркуляції, транскапілярного обміну, іноді крововиливами та кровотечами.

Залежно від фактора, що викликає гіперемію, говорять про ультрафіолетові еритеми, запальні, теплові, алергічні, вакатні (присмоктуючої дії банок або у водолазів при кесонній хворобі) гіперемії та ін.

У *патогенезі патологічної АГ* виділяють ) нейрогенний та 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 та 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 перерізаннях 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: брадикінін, серотонін, гістамін, простагландини, зниження рО<sub>2</sub>, підвищення рСО<sub>2</sub> 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 із симпатичною денервацією.

#### **Клінічні прояви АГ:**

1. Почервоніння органа, тканини або їх ділянки внаслідок:

- ✓ збільшення числа і діаметра просвіту артеріальних судин;
- ✓ підвищення припливу артеріальної крові;
- ✓ розширення просвіту артеріол і прекапілярів;

- ✓ збільшення кількості функціонуючих капілярів;
- ✓ «артеріалізації» венозної крові (підвищення вмісту  $\text{HbO}_2$  у венозній крові).

2. Підвищення температури тканини чи органу при гіперемії (в результаті припливу більш теплої артеріальної крові і підвищення інтенсивності обміну речовин).

3. Збільшення лімфоутворення і лімфовідтоку (внаслідок підвищення перфузійного тиску крові в судинах мікроциркуляторного русла).

4. Збільшення обсягу і тургору органу або тканини (в результаті зростання їх крово- та лімфонаповнення).

#### ***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 внутрішньокапілярного 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 трансапілярного обміну речовин (внаслідок збільшення кількості функціонуючих капілярів).

- Прискорення потоку крові по мікросудинах (внаслідок збільшення артеріовенозної різниці тиску в мікросудинах).

- Зменшення діаметра осевого «циліндра» (потоків 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.

#### ***ВЕНОЗНА ГІПЕРЕМІЯ***

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

#### ***Причини венозної гіперемії:***

- Обтурація вен тромбом, емболом, пухлиною.

- Здавлення вен, яке легко виникає через тонкощі їх стінок (накладення лігатури, тиск пухлиною, збільшеною маткою при вагітності) або звуження їх просвіта рубцевою тканиною).

- Низька еластичність венозних стінок, що поєднується з утворенням в них розширень (варикозів) і звужень.

- Підвищення тиску в великих венах через ослаблення роботи серця (наприклад, при правошлуночкової 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 в венах перед перешкодою підвищується настільки, що перевищує діастолічний тиск в артеріях, то ортоградний (нормальний) потік крові спостерігається тільки під час систоли, а під час діастоли через збільшення градієнту тиску настає ретроградний (зворотній) поштовх крові. Такий кровотік називається маятникомподібним.

### **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  $\text{HbO}_2$ , обумовленого підвищенням утилізації тканиною  $\text{O}_2$  з крові у 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 внаслідок включення його осмотичного, онкотичного і мембраногенного патогенетичних факторів.

- Крововиливи в 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 мікросудин надлишком венозної крові).

- Зростання кількості 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**

Вона шкідливо діє на тканини і органи із-за 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 перерозтягнення 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.

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** вони діляться на фізичні, хімічні та біологічні.

#### **1. Фізичні:**

- 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 (артеріїтх). Зазначені причини призводять до розвитку **обтураційної ішемії**.

- Дія надмірно низької температури (рефлекторний спазм судин).

**2. Хімічні.** 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.).

**3. Біологічні.** 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.

**4. 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**

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

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

- **Нейротонічний механізм** характеризується переважанням ефектів симпатичної нервової системи на стінки артеріол. Це супроводжується підвищеним викидом норадреналіну з адренергічних терміналей.

*Причина.* Активація симпатичних впливів на тканини і органи (при різних варіантах стресу, дії на тканини низької температури, 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 у 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.

**2. 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  $Na^{+}$ ).

**3. Механічний механізм** обумовлений наявністю механічної перешкоди руху крові по артеріальних судинах.

*Причини.* Здавлення (компресія) артеріальної судини пухлиною, рубцем, набряклого 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 – DTF і тромбосан  $A_2$ , 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**

- 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.

- В результаті звуження артерій в ділянці 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.

- Ослаблення мікроциркуляції викликає порушення трофіки тканин: зменшується доставка  $O_2$  (циркуляторна гіпоксія) і енергетичних матеріалів, накопичуються продукти обміну.

- 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 ділянці 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 артеріях, 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).

### **Прояви ішемії**

- Збліднення ділянки органа.
- 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, розташованої нижче перешкоди.
- Зниження напруги кисню в ішемізованій ділянці органу або тканини.
- Зменшення утворення міжтканинної рідини і зниження тургору тканини.
- Порушення функції органа або тканини, дистрофічні зміни, інфаркти, некрози, виразки.

**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 ділянках 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).

### **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** виникає, коли 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, ангіоспазмі 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 стаза впливають нервові і гуморальні механізми. НС впливає на внутрішньосудинну агрегацію за допомогою БАР.

### **Прояви і наслідки стаза**

Оскільки зупинка кровотоку в капілярах при стазі викликає припинення доставки O<sub>2</sub> до відповідних ділянок, **прояви стаза схожі з симптоматикою ішемії**.

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

Поряд з артеріальною і венозної 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 обтурацією 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 «приростають» до субендотеліальних структур і рідше емболіюють.

### **Основні фактори тромбоутворення (тріада Вірхова):**

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

### **Механізми тромбоутворення в артеріях**

В основі утворення тромбів в артеріях лежать такі процеси:

1. Пошкодження судинного ендотелію.
2. Локальний ангіоспазм.
3. Адгезія тромбоцитів до ділянки оголеного субендотелія.
4. Агрегація тромбоцитів.

5. Активація системи згортання здатності крові при зниженні її фібринолітичних властивостей.

#### **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, простагліциклін 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.

#### **Наслідки тромбозу**

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

#### *2. Негативні:*

1. Порушення кровообігу: ішемія при тромбозі артерій, венозний застій і розвиток набряку при тромбозі вен.

2. Тромби, які утворилися в венах можуть викликати рефлекторний спазм судин (тромбоз легеневих вен → спазм коронарних судин).

3. Закупорка просвіту артерії при відсутності колатерального кровообігу призводить до розвитку некрозу тканини (інфаркту, гангрени).

4. Відрив тромбу або його частини призводить до розвитку емболії.

**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 анти тромбіну III, протеїнів C і S.

#### **Результати тромбозу:**

1. Асептичне (ферментативне, автолітичне) або септичне (гнійне) розплавлення тканин (призводить до септикопемії та утворення абсцесів у різних органах).

2. Організація тромбу (заміщення сполучною тканиною).

3. 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 артеріовенозні 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 легеневих 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 (кесонна хвороба). Газова емболія може розвинутися 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 трихітел 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:**

1. Тяжкість самого тромбу.
2. Підвищення внутрішньогрудинного тиску при різких видихах (при сильному кашлі).
3. Здавлення грудної клітки.
4. Підвищення кров'яного тиску в правих камерах серця.
5. Уповільнення кровотоку в великих венах.

### **Постановка експерименту.**

#### **Обговорення результатів та формування висновків**

#### **1. Моделювання артеріальної гіперемії:**

1. Роздивитись судини вуха кроля у світлі, що проходить.
2. Піддати вухо механічному подразненню (розтирання руками) та спостерігати за змінами кольору вуха, кількістю видимих судин їхнім діаметром та температурою вуха.

Внаслідок механічного впливу на вухо візуально спостерігали почервоніння, збільшення кількості функціонуючих судин та місцеве підвищення температури.

#### **2. Моделювання мікроциркуляторних явищ при артеріальній гіперемії:**

1. Децеребрану жабку фіксують на пробковій дошці спиною до верху так, що би передній край нижньої щелепи знаходився у краю отвору дошки.
2. Нижню щелепу фіксувати двома булавками у краю кутів рота і розтягнути язик над отвором дошки (щоб не заважати мікроскопіюванню, булавки, які фіксують язик, вколювати нахилено, під кутом до центру).
3. Під малим збільшенням ознайомитись з кровообігом в судинах язика та замалювати побачене.
4. Потім на поверхню язика нанести краплю 0,1 % розчину соляної кислоти.
5. Спостерігати за змінами швидкості кровотоку, величиною просвіту судин, кількістю функціонуючих капілярів та замалювати побачене.

При мікроскопії спостерігати розширення судин, пульсацію дрібних артерій та капілярів (розширення привідних артерій, пришвидшення кровотоку та передачі пульсової хвилі за розширеним кровоносним руслом), збільшення кількості функціонуючих судин.

### **3. Моделювання венозної гіперемії:**

1. Роздивитись судинну сітку вуха кроля.
2. На вушну раковину накласти пробку з боковим жолобом так, щоб центральна артерія вуха знаходилась під жолобком.
3. Накласти резиновий джгут на зовнішню поверхню вуха.
4. Через 15–20 хв порівняти обидва вуха кроля (стан судин, колір, товщина, прозорість, температура).

Візуально одне вухо кроля ціанотичного кольору, на дотик відчувається зниження температури вушної раковини, набряклість тканини. На завершальних етапах гіперемії розвиток маятникоподібного руху крові та стазу.

### **4. Моделювання ішемії:**

1. Роздивитись судини вуха кролика.
2. За допомогою пінцету нанести больове подразнення.
3. Спостерігати за змінами кольору вуха, кровонаповнення судин, кількістю видимих судин.
4. Пояснити механізм та визначити вид ішемії.

У тварини спостерігалось збліднення вуха, зниження кількості функціонуючих капілярів, зниження температури вуха кролика, зниження тургору тканини. В даному випадку відтворювався ангіоспастичний вид ішемії, викликаний рефлекторним спазмом судин від больового подразнення їх судинозвужувального апарату.

### **5. Моделювання емболії:**

1. Децеребрану жабку зафіксувати на пробковій дошці в положенні «лежачи».
2. Дістати язик, розправити та закріпити його над отвором.
3. Розкрити грудну клітину та відкрити доступ до серця.
4. Видалити перикард. Роздивитись кровообіг в судинах язика під мікроскопом.
5. Повільно ввести за допомогою шприца в шлуночок серця 0,5–1,0 мл емульсія вазелінової олії (добре збовтати емульсію).
6. Спостерігати за рухом емболів в просвіті судин та змінами кровообігу.
7. Замалювати явища, які спостерігали та пояснити їх механізми.

У тварин розвивався спазм судин, а іноді миттєва недостатність коронарного кровообігу також рефлекторного характеру.

### **Обговорення результатів експерименту**

1–2. Під впливом механічного та хімічного (0,1 % розчину соляної кислоти) впливу розвивається артеріальна гіперемія, що обумовлена збільшення кількості функціонуючих капілярів. Їх площа для трансапілярного обміну речовин; збільшується поперечне січення мікроциркуляторного русла, що призводить до значного підвищення об'ємної швидкості кровотоку і підвищеного кровонаповнення органу. Підвищення тиску в капілярах призводить до підсилення фільтрації рідини в тканинні щілини, внаслідок чого кількість тканинної рідини збільшується.

3. Внаслідок порушення відтоку крові (наклали джгут) вухо кроля ціанотичного кольору, на дотик відчувається зниження температури вушної раковини, набряклість тканини. На завершальних етапах спостерігається розвиток м'ястикоподібного руху крові та стазу. *М'ястикоподібний струм* крові обумовлений зміною напрямку руху крові в систолу і діастолу серця, а саме: в систолу кров рухається від серця, а в діастолу внаслідок перешкоди відтоку крові по венах має зворотним струмом крові. Підвищений внутрішньосудинний тиск викликає розширення вен, розкриття не функціонуючі венозні судини і капілярів. Як наслідок збільшується кровонаповнення органу, але лінійна швидкість кровотоку падає значно більше і тому об'ємна швидкість кровотоку залишається зменшеною. Саме тому, мікроциркуляція в органі та кровопостачання тканин послаблюється.

4. У тварини спостерігалось збліднення вуха, зниження кількості функціонуючих капілярів, зниження температури вуха кролика, зниження тургору тканини. В даному випадку відтворювався ангіоспастичний вид ішемії, викликаний рефлексорним спазмом судин від больового подразнення їх судинозвужувального апарату.

5. Після введення жабці емульсії вазелінової олії розвився рефлексорний спазм судин внаслідок жирової емболії, обумовлений підвищенням тиску в артеріолах легень, механічним подразненням судин емболами, зменшенням кровотоку в судині нижче емболу, виділення в місці закупорки речовин (серотонін, гістамін), які мають властивості викликати скорочення непосмугованих м'язових волокон судин.

#### **Формулювання висновків щодо експерименту**

1. Артеріальна гіперемія розвивається внаслідок механічного впливу або хімічного подразнення. *Механізм*: обумовлена холінергічним механізмом (впливом ацетилхоліну). Спостерігається в органах і тканинах, які іннервуються парасимпатичними нервовими волокнами.

2. Венозна гіперемія викликана накладенням джгута. *Механізм*: вплив перешкоди, яка виникла на шляху кровотоку, а також порушення нервових механізмів його регуляції.

3. Ішемія при больовому подразненні. *Механізм*: рефлексорний спазм судин від подразнення їх судинозвужуючого апарату. Важливу роль у виникненні ішемії відіграє підвищення чутливості м'язових елементів стінки судин відносно норадреналіну та вазоактивним пептидам, обумовлене накопиченням в них іонів  $\text{Na}^+$ .

4. Емболія викликана введенням емульсії. *Механізм*: суттєве значення надають загальній реактивності організму. Напрямок емболів нерідко визначається діяльністю нервової системи. В даному випадку велика роль належить рецепторам судин. Подразнення ангіорецепторів може вплинути на швидкість кровотоку та процес кровообігу в цілому і тим самим на перенесення емболу.

### **Завдання для самостійної роботи з теми.**

Студенту пропонують 2–3 кейси з різними варіантами порушень периферичного кровообігу та мікроциркуляції. Необхідно визначити основні ознаки та вид порушень периферичного кровообігу та мікроциркуляції. Вміти пояснити механізми виникнення. Розбір помилок з поясненням правильних відповідей.

#### **Перелік питань та робіт, що підлягають вивченню:**

1. Визначення про периферичний кровообіг та мікроциркуляцію.
2. Артеріальна гіперемія її причини, 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, його механізми. Види тромбів. Наслідки тромбозу.
7. Емболія. Причини. Види. Експериментальні моделі. Наслідки.
8. Паренхіматозна кровотеча. Причини, види, патогенез. Наслідки.

#### **Перелік практичних навичок, якими необхідно оволодіти.**

Визначення за допомогою кейсів ознак порушення периферичного кровообігу та мікроциркуляції: артеріальна гіперемія, венозна гіперемія, ішемія, тромбоз, емболія.

### **Ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань**

1. Під час гри у волейбол спортсмен після стрибка приземлився на зовнішній край стопи. Виникла гостра біль в гомілковостопному суглобі. Потім з'явилася припухлість, шкіра почервоніла, стала більш теплою на дотик. Який вид розладу периферичного кровообігу розвинувся в даному випадку?  
А. Ішемія. D. Венозна гіперемія.  
B. Артеріальна гіперемія. E. Тромбоз.  
C. Стаз.
2. У хворого з пораненням кисті почали утворюватися набряки. В якій стадії порушення місцевого кровообігу це відбувається?  
A. Артеріальна гіперемія. D. Спазм артеріол.  
B. Стаз. E. Престаз.  
C. Венозна гіперемія.
3. В експерименті К. Бернар, подразнюючи chorda tympani (гілки n. facialis), спостерігав посилення секреції піднижньощелепної слинної залози й розвиток артеріальної гіперемії. Якою за механізмом розвитку є ця гіперемія?  
A. Нейротонічна. D. Реактивна.  
B. Нейропаралітична. E. Робоча.  
C. Метаболічна.

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.

D. Реактивна.

B. Метаболічна.

E. Робоча.

C. Вакатна.

5. У хворого з переломом гомілковостопного суглоба після зняття гіпсової пов'язки спостерігається набряк стопи, ціаноз, місцеве зниження температури, 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. На наступний день з'явилися припухлість, синюшність й охолодження кисті травмованої руки. Про який розлад периферичного кровообігу свідчать ці ознаки?

A. Артеріальна гіперемія.

D. Тромбоз.

B. Ішемія.

E. Емболія.

C. Венозна гіперемія.

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

A. Артеріальна гіперемія.

D. Венозна гіперемія.

B. Ішемія.

E. Емболія.

C. Тромбоз.

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

A. Тромбоз.

C. Стаз.

E. Венозна гіперемія.

B. Ішемія.

D. Престаз.

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

A. Венозна гіперемія.

D. Тромбоемболія.

B. Компресійна ішемія.

E. Артеріальна гіперемія.

C. Обтураційна ішемія.

10. Хворий 25 років скаржиться на появу й посилення болю в м'язах ніг під час ходьби, 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 буде:

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

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

- A. Венозна гіперемія. D. Ішемія.  
B. Стаз. E. Сладж.  
C. Синдром реперфузії.

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

- A. Венозної застою. D. Компресійної ішемії.  
B. Обтураційної ішемії. E. Тромбозу.  
C. Ангіоспастичної ішемії.

13. У пілота на висоті 14 000 м виникла аварійна розгерметизація кабіни. Який з видів емболії в нього розвинувся?

- A. Газова. D. Повітряна.  
B. Емболія чужорідним тілом. E. Жирова.  
C. Тромбоемболія.

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

- A. Повітряною. C. Тканинною. E. Газовою.  
B. Жировою. D. Тромбоемболією.

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

- A. Тканинна. C. Повітряна. E. Газова.  
B. Тромбоемболія. D. Жирова.

**Еталони правильних відповідей на завдання**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
B	A	A	B	C	C	D	E	A	A	D	D	A	E	D

### **Рекомендації щодо оформлення результатів роботи**

1. Письмова відповідь на тестові завдання (початковий рівень знань).
2. Результати експерименту оформляють у вигляді протоколу проведення експерименту з визначенням відповідних висновків.
3. СРС. Протокол вирішення кейсу з типовими порушеннями периферичного кровообігу.
4. Протокол рішення ситуаційних завдань з поясненням правильних відповідей.

### **Література**

#### **Основна**

1. Патофізіологія : підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін. ; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 6-е вид., виправл. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 752 с.
2. Атаман О.В. Патофізіологія : в 2 т. Т. 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Вінниця : Нова Книга, 2012. 592 с.
3. Атаман О.В. Патофізіологія : підручник: в 2 т. Т. 2. Патофізіологія органів і систем. Вид. 2-ге, стер. Вінниця : Нова Книга, 2017. 448 с.
4. Патофізіологія / за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 4-те вид., переробл. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. 752 с.
5. Сімеонова Н.В. Pathophysiology = Патофізіологія; за наук. ред. В.А. Міхньова. Київ : ВСВ «Медицина», 2010. 544 с.
6. General and Clinical Pathophysiology / ed. by A.V. Kubyshkin. Vinnitsia : Nova Knyha Publishers, 2011. 656 p.

#### **Допоміжна**

7. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. Robbins Pathology basis of disease. 8th ed. Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2010. 1450 p.
8. Атаман О.В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навч. посіб. Вид. 3-тє, доп. та перероб. Вінниця : Нова Книга, 2010. 547 с.

## 7. ЗАПАЛЕННЯ

**Кількість годин:** 2 академічні години.

**Обґрунтування теми.** Запалення є найбільш розповсюдженим типовим патологічним процесом. Виникає у відповідь на будь-яке пошкодження тканин організму, лежить в основі багатьох захворювань інфекційної та неінфекційної природи у людини та тварин. Немає жодної галузі медицини, яка б не була пов'язана з профілактикою, діагностикою і лікуванням запального процесу.

У зв'язку з цим знання загальних механізмів виникнення, розвитку і результату запалення необхідні лікарю для своєчасної та правильної діагностики захворювань запального характеру, проведення раціональної патогенетичної терапії на будь-яких етапах розвитку запального процесу.

**Мета заняття:**

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

**Конкретно:**

*Знати:*

1. Визначення терміну «запалення». Основні ознаки запалення.
2. Етіологію запалення. Загальний патогенез запалення.
3. Медіатори запалення.
4. Послідовність судинних явищ вогнища запалення.
5. Класифікацію запалення.
6. Визначення термінів «ексудація» та «ексудат».
7. Поняття про еміграцію лейкоцитів. Механізми еміграції.
8. Загальні прояви запалення.
9. Взаємозв'язок місцевих та загальних змін при запаленні.

*Вміти:*

1. Моделювати дослід Конгейма для визначення судинних реакцій при запаленні.
2. Визначати мікроскопічно клітинний склад ексудату в часовій динаміці запального процесу.

**Практичні навички:**

1. Визначення за допомогою кейс завдань ознак та механізмів порушення обміну речовин при запаленні.
2. Визначення за допомогою кейс завдань загальних (лихоманка, лейкоцитоз, зростання ШОЕ, диспротеїнемія, відхилення активності ферментів, зміни вмісту або активності компонентів згортальної, протизгортальної та фібринолітичної систем, алергізація організму) та місцевих (rubor, calor, dolor, tumor, functio leasa) ознак запалення.
3. Визначення виду запалення залежно від клітинного складу ексудату (серозне, геморагічне, фібринозне, дифтеритичне, гнійне та змішане).

## Графологічна структура теми «Запалення» додається.

### Матеріальне та методичне забезпечення теми:

1. Лекції.
2. Методичні вказівки для викладачів.
3. Методичні вказівки для студентів.
4. набір тестових завдань для визначення базового рівня знань.
5. Набір ситуаційних завдань для визначення заключного рівня знань.
6. Набір завдань «КРОК-1».
7. Набір схем і таблиць (презентація).
8. Набір кейсів для визначення проявів запалення.
9. Відеофільми.
10. Для експерименту (експериментальні тварини – жаба, мурчак; шприці, предметні й шліфовані скла, чашки Петрі, мікроскоп, ефір, тіопенталовий наркоз, завязь культури стафілококів, барвник Романовського).

### Орієнтована карта роботи студентів за темою

№ з/п	Етап заняття	Навчальний час, хв	Навчальне забезпечення		Місце проведення заняття
			Засоби навчання	Оснащення	
1	Визначення початкового рівня знань	10	Письмова відповідь на тестові завдання	Тестові завдання	Навчальна кімната
2	Розбір теоретичного матеріалу	35	Розбір теоретичного матеріалу на основі контрольних питань теми, ситуаційних завдань, завдань «КРОК-1»	Контрольні питання теми, завдання «КРОК-1», ситуаційні завдання	
3	Практична частина (проведення експерименту)	30	Введення і підготовка до постановки експерименту. Постановка експерименту. Обговорення результатів експерименту та формулювання висновків	Жаба, шприці, предметні й шліфовані скла, чашки Петрі, мікроскопи, ефір	
4	Визначення заключного рівня знань і вмінь. Підбиття підсумків	15	Визначення вихідного рівня сформованості знань і умінь	Завдання «КРОК-1», ситуаційні завдання	

**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 залежить від природи (може бути фізичною, хімічною та біологічною) і походження флогогенного фактора.

### **Патогенез запалення**

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

### **Стадії запалення:**

1. Альтерація (первинна, вторинна).
2. Ексудація з еміграцією лейкоцитів і фагоцитоз.
3. Проліферація.

**Система крові** відіграє 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. Кожен з цих компонентів запалення, у свою чергу – складний динамічний комплекс взаємозалежних реакцій, процесів і факторів.

**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.

### **1. Зона первинної альтерації (ПА).**

**Причина формування ПА:** флогогенний фактор, що діє на тканину.

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

### **Основні механізми ПА:**

- 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 ПА:**

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

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, тому що 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.

### **2. Зона вторинної альтерації (ВА).**

ВА 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 ВА:**

- 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 ВА:**

- Розлади місцевих механізмів нервової регуляції у 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, аденінових нуклеотидів, нуклеїнових кислот, БАР, іонів) від тіл нейронів до соматичних клітин.

- Стадійні зміни тонуусу судин мікроциркуляторного русла і в результаті – розлади кровообігу.

- БАР, що надходять в зону вторинної альтерації з 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 дистрофії і навіть некрозу.

#### **Прояви ВА:**

- 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, температури тканин).

- Зворотні зміни функції тканин і органів.

Як впливає з характеристики механізмів розвитку змін в зоні вторинної альтерації, її формування дещо зрушене в часі (секунди–хвилини) порівняно 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 цьому вогнищі. Вони спрямовані на локалізацію, знищення та елімінацію флогогенного агента, а також на ліквідацію патогенних наслідків його впливу.

#### **1. Порушення обміну вуглеводів при запаленні.**

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

#### *Причини:*

- Пошкодження мембранного апарату і мітохондріальних ферментів.

- Надлишок  $Ca^{2+}$ , який має роз'єднувальну дію на окисне фосфорилування.

- Збільшення у клітинах рівня АДФ, АМФ і неорганічного фосфату.

#### *Прояви:*

- 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

- 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.

## **2. Порушення обміну ліпідів при запаленні.**

Обмін ліпідів у вогнищі запалення характеризується **домінуванням ліполізу** над реакціями їх синтезу.

## **3. Порушення обміну білків при запаленні.**

Обмін білків характеризується **переважанням протеолізу** над процесами протеосинтезу.

*Головні причини:*

- Пряма патогенна дія флогогенного агента, у тому числі ферментативний протеоліз.

- Виділення з пошкоджених клітин, а також з лейкоцитів протеолітичних ферментів.

- Активація вільнорадикальних і перекисних реакцій.

*Наслідки:*

- 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.

## **4. Порушення обміну іонів і води при запаленні.**

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

## **5. Фізико-хімічні зміни в осередку 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.

### **5.1. Гіперосмія у вогнищі запалення.**

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

### *Причини гіперосмії:*

- 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:*

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

## **5.2. Гіперонкія у вогнищі запалення.**

Збільшення онкотичного тиску в запаленій тканині – закономірний феномен.

### *Причини гіперонкії:*

- 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* – розвиток набряку.

### **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**.

### ***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.

**Ішемія при запаленні.** При впливі на тканину флогогенного агенту, як правило, розвивається короточасне (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 зазначеними вище змінами, як правило, з'являються **ознаки венозної гіперемії** у вигляді збільшення просвіту посткапілярів і венул і уповільнення в них струму крові.

**Передстаз.** Через деякий час з'являються періодичні маятникоподібні рухи крові «вперед–назад». Це є ознакою переходу венозної гіперемії в стан, що **передує стазу (передстаз)**. 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**, який 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.

#### ***Ексудація рідини і вихід формених елементів крові в 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 тканини і/або порожнини тіла з утворенням **ексудату**.

**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 містять велику кількість білка і форменні елементи крові, що накопичується в тканинах і/або порожнинах тіла при запаленні.

#### **Причини ексудації**

Основна причина ексудації – збільшення проникності стінок мікросудин внаслідок безлічі процесів, що ушкоджують їх стінку.

#### **Фактори потенціювання ексудації**

Існує група факторів, що потенціюють утворення ексудату:

1. Збільшення перфузійного тиску (підсилює фільтрацію рідини через судинну стінку).
2. Зростання площі ексудації (в результаті розтягування стінок мікросудин).
3. Підвищення проникності базальної мембрани судин (під впливом медіаторів запалення).
4. 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 формени елементи крові.

**Гнійний ексудат** – каламутна густа рідина, що містить до 6–8 % білка і велику кількість різних форм лейкоцитів, мікроорганізмів, загиблих клітин пошкодженої тканини.

**Гнильний ексудат.** Будь-який вид ексудату може набути гнильного (іхорозного) характеру при проникненні до осередку запалення гнильної мікрофлори (анаеробів).

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

### **Еміграція лейкоцитів**

Через 1–2 год 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 год 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:*

1. Крайового стояння лейкоцитів (маргінація), яке умовно ділять на чотири етапи: 1) вихід лейкоцитів з осьового циліндра потоку крові; стимулюючі фактори – висока концентрація хемотаксинів у вогнищі запалення, уповільнення течії крові 2) повільний рух лейкоцитів по поверхні клітин ендотелію; 3) активація лейкоцитів, виділення ними БАР, включаючи селектини; 4) оборотна («м'яка») адгезія лейкоцитів до стінки судин.

2. Адгезії лейкоцитів до ендотелію і проникнення через судинну стінку.

3. Спрямованого руху лейкоцитів у вогнищі запалення (в тому числі хемокінез).

**Фагоцитоз** – обов'язковий і невід'ємний компонент запалення – складна біологічна реакція, яка полягає в ендцитозі 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). У ході фагоцитозу утворюються великі ендцитозні бульбашки – фагосоми, які зливаються з лізосомами і формують фаголізосоми. Фагоцитоз індукують

сигнали, що впливають на рецептори в плазмолемі фагоцитів (наприклад, Ат, які опсонізують частку, яка фагоцитується).

### **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. Багато факультативних і облігатних внутрішньоклітинних паразитів не тільки зберігають життєздатність всередині клітин, а й здатні розмножуватися.

**Персистенція патогенів** опосередковують три основні механізми:

**1. Блокада фагосомо-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 залишити фагосому після поглинання і тривало перебувати в цитоплазмі** (наприклад, рикетсії).

**Проліферація** (лат. *proiferatio* – розмноження) – компонент запального процесу і його завершальна стадія, що характеризується збільшенням кількості 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 ранового 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**.

## Клінічні ознаки запалення

Клінічні 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*»):

1. Артеріальна гіперемія.
2. Збільшення числа, а також розширення артеріол і прекапілярів.
3. Зростання кількості функціонуючих капілярів.
4. «Артеріалізація» венозної крові, обумовлена підвищенням вмісту HbO<sub>2</sub> у венозній крові.

### **Tumor**

*Причини припухлості* (лат. «*tumor*»):

- 1 Збільшення кровонаповнення тканини в результаті артеріальної і венозної гіперемії.
2. Збільшення лімфоутворення (у зв'язку з артеріальною гіперемією).
3. Розвиток набряку тканини.
4. Проліферація у вогнищі запалення.

### **Dolor**

*Причини болю* (лат. «*dolor*»):

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

### **Calor**

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

1. Розвиток артеріальної гіперемії, яка супроводжується збільшенням припливу більш теплої крові.
2. Підвищення інтенсивності обміну речовин, що поєднується зі збільшенням вивільнення теплової енергії.

### **Functio laesa**

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

1. Шкідлива дія флогогенного фактора.
2. Розвиток у відповідь на шкідливу дію флогогенного фактора альтеративних процесів, судинних реакцій та ексудації.

### Системні ознаки гострого запалення

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

*Причини лейкоцитозу*:

1. Дія флогогенного агента, особливо якщо він відноситься до мікроорганізмів.

2. Продукти, які утворюються і вивільнюються 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 температури 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:*

1. Збільшення в крові фракції глобулінів, що пов'язане з активацією гуморальної ланки імунітету.

2. 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*

1. Диспротеїнемія.

2. Зміна фізико-хімічних властивостей крові (розвиток ацидозу, гіперкаліємії, збільшення рівня проагрегантів).

3. Активація процесів адгезії, агрегації та зсідання еритроцитів.

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

1) відхилення вмісту в біологічних рідинах активності ферментів;

2) зміна вмісту або активності компонентів системи згортання, проти-згортальної і фібринолітичної систем;

3) алергізація організму.

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

**Роль реактивності у запаленні.** Виникнення, розвиток, перебіг і результат запалення залежать від реактивності організму, яка, у 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 умовно-рефлекторного 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 таламічної 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 агенту 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 – нейромедіатори, 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 нормергічним, гіперергічним і гіпергічним. *Нормергічне* запалення – запалення в нормальному організмі. *Гіперергічне* запалення – бурхливий перебіг запалення, запалення в сенсibiliзованому організмі (феномен Артюса, реакція Манту та ін.). Характеризується переважанням явищ альтерації. *Гіпергічне* запалення – слабо виражене, має млявий перебіг. 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 пошкодженої ним тканини (*негативна гіпергія*).

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

#### **Результати запалення**

##### ***Можливі такі результати запалення:***

1. Практично повне відновлення структури і функції (повернення до нормального стану – *restitutio ad integrum*). Спостерігається при незначному пошкодженні, коли відбувається відновлення специфічних елементів тканини.

2. 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).

3. Загибель органа і всього організму – при некротичному запаленні.

4. Розвиток ускладнень запального процесу.

5. Перехід гострого запалення у хронічне.

### **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) пошкодженої ім тканини та її відновлення або ж відшкодування тканинного дефекту. Запальний осередок виконує не тільки бар'єрну, але і **дренажну функцію**: з ексудатом із 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 в тканинах і клітинах, викликаних флогогенним агентом, а також наслідків його впливу.

## **Постановка експерименту.**

### **Обговорення результатів та формування висновків**

**Моделювання «досліді Конгейма».** Зафіксувати жабу на корковій дощечці в положенні на животі так, щоб нижня третина її живота перебувала у краю бічного отвору дощечки. Розрізати шкіру по бічній поверхні живота. Розкрити черевну порожнину (довжина розрізу – 0,5–0,7 см). Пінцетом обережно витягти петлю тонкої кишки, розправити брижу над отвором дощечки і зафіксувати петлю тонкої кишки до дощечці шпильками. Спосте-

рігати під мікроскопом (при малому і середньому збільшенні) розвиток основних судинних явищ при запаленні. Замалювати спостережувані під мікроскопом судинні зміни і записати їх послідовність. У тварини при запаленні під мікроскопом спостерігали наступні судинні явища: короткочасну ішемію, артеріальну гіперемію, венозну гіперемію, передстаз і стаз.

#### **Моделювання клітинного складу ексудату в динаміці запалення.**

Заздалегідь готуються мазки-відбитки з клітинним складом ексудату: мурчакам в очеревину вводять 1 мл зависі культури стафілококів. Тварин виводять з експерименту через 40 хв (через 3 та 24 год) за допомогою тіопенталового наркозу. Розкривають черевну порожнину та готують мазки-відбитки, доторкаючись предметним склом до стінки кишки. Мазки висушують на повітрі, фіксують протягом 5 хв та фарбують барвником Романовського – 15 хв. Вивчити під мікроскопом з імерсією заздалегідь приготовані препарати 40-хвилинних, 3- та 24-годинних ексудатів. Визначити зміни клітинного складу ексудату в динаміці запалення. Звернути увагу на явища фагоцитозу лейкоцитами. Замалювати препарати. Спочатку серед лейкоцитів ексудату в вогнищі переважають гранулоцити, в основному це нейтрофіли, а більш пізніше переважають моноцити–макрофаги.

#### **Обговорення результатів експерименту**

- Відомо, що судинні реакції розвиваються водночас з впливом запального агенту, оскільки початкові з них є рефлекторними. Першочергово розвивається короткочасна ішемія, яка обумовлена спазмом артеріол. Вона є наслідком рефлекторного збудження вазоконстрикторів від безпосереднього впливу запального агенту. Короткотривала – від декількох секунд до декількох хвилин.

- Артеріальна гіперемія, яка своєю чергою обумовлена розширенням артеріол, механізм якого пов'язаний з аксон-рефлекторним збудженням вазодилаторів або з безпосередніми судинорозширювальними ефектами медіаторів запалення (нейропептиди, АХ та ін.). Спостерігається приблизно півгодини.

- Венозна гіперемія, в основі якої лежать декілька груп факторів: 1) порушення реологічних властивостей крові; 2) зміни судинної стінки; 3) тканинні зміни.

- Передстатичний стан характеризується маятниковим рухом крові, коли внаслідок зростаючого застою крові, втрати судинного тонусу і різкого розширення капілярів і венул під час систоли вона рухається від артерій до вен, а під час діастоли – у зворотному напрямку.

- Потім розвивається стаз, механізми якого пов'язані з порушенням реологічних властивостей крові, що своєю чергою пов'язано зі змінами структури току крові в мікросудинах, підсиленою внутрішньосудинною агрегацією еритроцитів внаслідок змін фізико-хімічних властивостей їх мембран, білкового складу крові і уповільнення кровотоку.

- Оскільки уповільнення кровотоку в окремих розгалуженнях мікроциркуляторного русла та крайовий стан лейкоцитів можуть розвиватись доволі швидко, а емігруючому нейтрофілу достатньо 2–12 хв, щоб пройти судинну стінку, то поява значної кількості гранулоцитів в вогнищі запалення може спостерігатись вже до 10-ї хвилини від його початку. Швидкість акумуляції нейтрофілів у вогнищі запалення найвища в перші дві години, в подальшому вона зменшується. Гранулоцити переважають в вогнищі запалення до 24 год, а в період з 24 до 48 год змінюються моноцитами, кількість яких досягає максимуму на 2–3-ю добу. Еміграція моноцитів починається одночасно з виходом нейтрофілів, але спочатку швидкість та масовість її значно менша. Крім того, нейтрофіли, які живуть мало, піддаються апоптозу та масово зникають в період з 24-ї до 48-ї години, тимчасом як моноцити виживають довше, особливо коли перетворюються в макрофаги.

### **Формулювання висновків щодо експерименту**

Судинні реакції, які спостерігали в досліді Конгейма, виникають водночас з впливом флогогенного агента і мають стадійний перебіг: короткочасну ішемію, артеріальну гіперемію, венозну гіперемію та передстаз і стаз.

При дослідженні клітинного складу ексудату в динаміці перебігу запального процесу першочергово було виявлено зростання кількості лейкоцитів, зокрема нейтрофілів в вогнищі запалення, а в подальшому зростання моноцитів–макрофагів.

### **Завдання для самостійної роботи**

Студенту пропонують 2–3 кейс-завдання з порушеннями обміну речовин при запаленні. Необхідно визначити ознаки та вид запалення залежно від переважаючого компоненту і вміти пояснити механізми його виникнення. Збирати помилки з поясненням правильних відповідей.

#### **Перелік питань та робіт, що підлягають вивченню:**

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

#### **Перелік практичних навичок, якими необхідно оволодіти**

Визначення за допомогою кейс-завдань ознак запалення, вміння пояснити механізм їх виникнення: почервоніння; припухлість; біль; підвищення місцевої температури; порушення функції.

Визначення за клітинним складом виду ексудату: фібринозний; серозний; геморагічний; гнійний; гнильний та змішаний ексудат.

### Ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань

- Після відриву меніска у спортсмена розвинулося запалення колінного суглоба. Який з патогенетичних факторів є головною ланкою патогенезу запалення?  
*A. Артеріальна гіперемія. C. Пошкодження. E. набряк.  
B. Біль. D. Венозна гіперемія.*
- При мікроскопії препарату брижі жаби виявлено, що в деяких капілярах відзначається маятниковидібний 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. Артеріальній гіперемії. C. Перестазу. E. Венозній гіперемії.  
B. Короткочасному спазму судин. D. Стазу.*
- 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. C. Мінералокортикоїди. E. Соматомедини.  
B. Лейкотрієни. D. Глюкокортикоїди.*
- Хворий з гострим запальним процесом скаржить на головний біль, біль у м'язах і суглобах, сонливість, лихоманку. У крові встановлено лейкоцитоз, збільшення вмісту білків, у тому числі імуноглобулінів. Який з медіаторів запалення найбільшою мірою викликає ці зміни?  
*A. Інтерлейкін-1. C. Брадикінін. E. Тромбоксан A<sub>2</sub>.  
B. Гістамін. D. Комплемент.*
- Під час огляду шкіри лікар виявив у хворого гнійний процес у вигляді округлих піднесень червоного кольору, оточених зоною гіперемії. Які медіатори запалення зумовили явища судинної гіперемії?  
*A. Інтерлейкін-1. C. Фактор активації тромбоцитів. E. Тромбоксан.  
B. Гістамін. D. Лізосомальні ферменти.*
- Жінку вкусила собака в ділянці правого литкового м'яза. При огляді: у зоні укусу спостерігається набряк, припухлість тканин, гіперемія шкірного покриву. Який з перерахованих механізмів бере участь в 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.*
- Згідно з фізико-хімічною теорією Шаде, у зоні запалення має місце гіперосмія, гіперонкія, ацидоз. Розвиток гіперосмії, певною мірою, пов'язано із збільшенням концентрації K<sup>+</sup> у зоні запалення. Вкажіть причини гіперкалійонії в запальному ексудаті.  
*A. Інтенсивна деструкція пошкоджених клітин.*

- В. Збільшення проникності судинної стінки.*
- С. Активація проліферативних процесів.*
- Д. Пригнічення глікогенлізу в зоні запалення.*
- Е. Надлишок іонів  $Ca^{++}$ .*

**8.** Чоловік 60 років внаслідок тривалого перебування у вологій одежі при низькій температурі оточуючого середовища захворів крупозною пневмонією. Яка причина виникнення такої форми запалення легень?

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

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

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

**10.** Чоловік 30 років скаржиться на задуху, важкість в правій половині грудної клітки, загальну слабкість. Температура тіла – 38,9 °С. Об'єктивно: права половина грудної клітки відстає від лівої. При плевральній пункції отримано ексудат. Що є провідним фактором ексудації у хворого?

- А. Підвищення проникності стінки судин.* *Д. Агрегація еритроцитів.*
- В. Підвищення кров'яного тиску.* *Е. Гіпопротеїнемія.*
- С. 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 різних клітин крові. Які з перерахованих нижче клітин першими надходять з судин у тканини при запаленні?

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

**13.** У жінки 34 років 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. Д. Проліферативного запалення.*  
*В. Ексудативного запалення. Е. Вакуольної дистрофії.*  
*С. Альтеративного запалення.*

**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 має місце у хворого?

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

**15.** Юнак 17 років захворів гостро, температура тіла підвищилася до 38,5 °С, з'явився кашель, нежить, сльозотеча, виділення з носа. Яке запалення розвинулося у юнака?

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

**16.** У дитини 5 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 набряк 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 в полі зору. Якого характеру ексудат отриманий при пункції колінного суглоба у хворого?

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

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

- А. Альтеративне. С. Гнійне. Е. Гнильне.*

- В. Катаральне. Д. Фібринозне.*

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

- А. Альтеративне. С. Фібринозне. Е. Проліферативне.*

- В. Ексудативне. Д. Змішане.*

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

- А. Нейтрофіли. С. Еозинофіли. Е. Лімфоцити.*

- В. Моноцити. Д. Фібробласти.*

**21.** При дослідженні запалення тварині ввели смертельну дозу правцевого токсину в порожнину абсцесу, індукованого скипидаром. 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.*                      *С. Репарації.*                      *Е. Дегенерації.*  
*В. Регенерації.*                      *Д. Трансплантації.*

**Еталони правильних відповідей на ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань**

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
<i>С</i>	<i>С</i>	<i>А</i>	<i>А</i>	<i>В</i>	<i>В</i>	<i>А</i>	<i>Д</i>	<i>С</i>	<i>А</i>	<i>А</i>
<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>22</b>
<i>С</i>	<i>В</i>	<i>В</i>	<i>А</i>	<i>А</i>	<i>Д</i>	<i>Е</i>	<i>Е</i>	<i>Д</i>	<i>А</i>	<i>А</i>

**Рекомендації щодо оформлення результатів роботи**

1. Письмова відповідь на тестові завдання (початковий рівень знань).
2. Результати експерименту оформляють у вигляді протоколу проведення експерименту з визначенням відповідних висновків.
3. СРС. Протокол вирішення кейс завдань з визначенням ознак запалення.
4. Протокол рішення ситуаційних завдань з поясненням правильних відповідей.

**Література**

**Основна**

9. Патофізіологія : підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін. ; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 6-те вид., виправл. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 752 с.

10. Атаман О.В. Патофізіологія : в 2 т. Т. 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Вінниця : Нова Книга, 2012. 592 с.

11. Атаман О.В. Патофізіологія : підручник: в 2 т. Т. 2. Патофізіологія органів і систем. Вид. 2-ге, стер. Вінниця : Нова Книга, 2017. 448 с.

12. Патофізіологія / за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 4-те вид., переробл. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. 752 с.

13. Сімеонова Н.В. Pathophysiology = Патофізіологія ; за наук. ред. В.А. Міхньова. Київ : ВСВ «Медицина», 2010. 544 с.

14. General and Clinical Pathophysiology / ed. by A.V. Kubyskin. Vinnitsia : Nova Knyha Publishers, 2011. 656 p.

**Допоміжна**

15. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. Robbins Pathology basis of disease. 8th ed. Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2010. 1450 p.

16. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навч. посіб. Вид. 3-тє, допов. та переробл. Вінниця : Нова Книга, 2010. 547 с.

## 8. ГАРЯЧКА

**Кількість годин:** 2 академічні години.

**Обґрунтування теми.** Гарячка як типовий патологічний процес, що виникає еволюційно і виявляється підвищенням температури тіла внаслідок дії патогенних подразників, гарячка супроводжує багато захворювань. Іншими словами, гарячка – це неспецифічна реакція організму, яка пов'язана з тимчасовою перебудовою терморегуляції на новий більш високий рівень незалежно від впливів зовнішнього середовища. Варто підкреслити, що гарячка не є самостійним захворюванням, вона існує як специфічний чи неспецифічний симптом великої групи хвороб. Тобто вона має подібні риси та єдиний механізм розвитку при різних інфекційних та неінфекційних захворюваннях. Оскільки разом з цілим рядом патологічних явищ в організмі при гарячці відбувається активація ряду захисно-приспосувальних реакцій, а це своєю чергою дозволяє використовувати її в практичній медицині в комплексі лікарських заходів. Саме тому вивчення основних причин, механізмів розвитку та перебігу гарячки є важливим для лікарів.

**Мета заняття:**

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

**Конкретно:**

**Знати:**

1. Інтерпретацію понять «гарячка», «гіпертермія», «пірогенні речовини».
2. Класифікувати гарячку, пірогенні речовини.
3. Виявляти основні прояви гарячкової реакції, пояснювати механізм їх виникнення в динаміці розвитку процесу.
4. Пояснити різницю в патогенезі гарячки та гіпертермії.
5. Визначати, які явища в організмі при гарячці носять власне патологічний, а які – захисно-приспосувальний характер, з метою обґрунтування симптоматичної та патогенетичної терапії гарячки.

**Вміти:**

1. Моделювати гарячку у тварини шляхом введення пірогеналу та обґрунтувати свої висновки.
2. Пояснити загальні механізми виникнення гарячки, порушення обміну речовин при гарячці.
3. Визначати та диференціювати основні ознаки різних варіантів гарячки за характером температурних кривих (гарячка постійного, послаблюючого, переміжного, зворотного, гектичного, збоченого, атипового, хвилеподібного, короткочасного типів).

**Практичні навички:**

Визначення на температурній кривій характеру гарячки: постійного, послаблюючого, переміжного, зворотного, гектичного, збоченого, атипового, хвилеподібного, короткочасного типу.

## Графологічна структура теми «Гарячка» додається.

### Матеріальне та методичне забезпечення теми «Гарячка»:

1. Лекції.
2. Методичні вказівки для викладачів.
3. Методичні вказівки для студентів.
4. Набір тестових завдань для визначення базового рівня знань.
5. Набір ситуаційних завдань для визначення заключного рівня знань;
6. Набір завдань «КРОК-1».
7. Набір схем і таблиць (презентація).
8. Набір карток (температурних листів) з різними варіантами температурних кривих.
9. Відеофільми.
10. Для експерименту: експериментальні тварини – кролик; приладдя – електротермометри або медичні термометри, шприці; розчин пірогеналу, що містить 2 од. в 1 мл (1 од. – мінімальна пірогенна доза), вазелін.

### Орієнтована карта роботи студентів за темою

№ з/п	Етап заняття	Навчальний час, хв	Навчальне забезпечення		Місце проведення заняття
			Засоби навчання	Оснащення	
1	Визначення початкового рівня знань	10	Письмова відповідь на тестові завдання	Тестові завдання	Навчальна кімната
2	Розбір теоретичного матеріалу	35	Розбір теоретичного матеріалу на основі контрольних питань теми, ситуаційних завдань, завдань «КРОК-1»	Контрольні питання теми, завдання «КРОК-1», ситуаційні завдання	
3	Практична частина (проведення експерименту)	30	Введення і підготовка до постановки експерименту. Постановка експерименту. Обговорення результатів експерименту та формулювання висновків	Кролики; електротермометри або медичні термометри, шприці, розчин пірогеналу, що містить 2 од. в 1 мл (1 од. – мінімальна пірогенна доза), вазелін	
4	Визначення заключного рівня знань і вмінь. Підбиття підсумків	15	Визначення вихідного рівня сформованості знань і вмінь	Завдання «КРОК-1», ситуаційні завдання	

**Гарячка** – типовий патологічний процес, що виник еволюційно і проявляється підвищенням температури тіла внаслідок дії патогенних подразників. Іншими словами, гарячка – це неспецифічна реакція організму, яка пов'язана з тимчасовою перебудовою терморегуляції на новий, більш високий рівень незалежно від впливів зовнішнього середовища. Варто підкреслити, що гарячка не є самостійним захворюванням, вона існує як специфічний чи неспецифічний симптом великої групи хвороб.

**Етіологія.** Фактори, які викликають гарячкову реакцію, називаються пірогенними речовинами (*пірогенами*). Вони можуть потрапляти в організм і ззовні (екзогенні) чи утворюватися всередині нього (ендогенні). Екзогенні пірогени можуть бути як бактеріальної так і небактеріальної природи.

За механізмом дії пірогени поділяються на *первинні та вторинні*. *Первинні* пірогени потрапляють до організму разом з мікроорганізмами; це й є нічим іншим, як токсинами мікробів. Вони ще не викликають гарячку, але підштовхують макрофаги та нейтрофіли до синтезу вторинних пірогенів, які, в свою чергу, діють на механізми терморегуляції та призводять до гарячки. Місцем утворення вторинних пірогенів є лейкоцити, тому вони і були названі лейкоцитарними пірогенами. Таким чином, первинні пірогени – **етіологічні фактори**, а вторинні – **патогенетичні**.

Механізм гарячки, яка викликається мікроорганізмами, що виділяють екзотоксини (дифтерія, правець), ще не вивчений. Гарячку здатні викликати віруси. Вважається, що вони індукують вироблення ендогенних пірогенів. Можливо, такий же механізм гарячки спостерігається при введенні небактеріальних пірогенів (кров, білкові речовини).

До неінфекційної гарячки належать гарячкові реакції, які виникають при асептичному запаленні, зумовленому механічним, хімічним або фізичним локальним пошкодженням тканин, а також при некрозі тканин на основі порушення кровообігу (наприклад, інфаркт міокарда). Розвиток гарячки в цих випадках визначається еміграцією в місце запалення лейкоцитів, які активізуються і починають виробляти лейкоцитарні пірогени.

Установлено, що в синтезі лейкоцитарних пірогенів беруть участь нейтрофільні гранулоцити, а також макрофагоцити, як рухомі, так і фіксовані в тканинах (легеневі макрофагоцити, мононуклеари селезінки та лімфатичних вузлів, макрофагоцити перитоніального ексудату). В лімфоцитах пірогени не утворюються.

Синтез лейкоцитарних пірогенів закодований в геномі лейкоцитів і починається з того моменту, коли первинні пірогени потрапляють в макро- і макрофагоцити та починають активізувати в них метаболічні процеси, у тому числі й синтез пірогенів, а також виділення їх у внутрішнє середовище.

Процес утворення лейкоцитарних пірогенів може бути індукований також іншими речовинами, в тому числі й гормонами (підвищення температури тіла у жінок у період нормального менструального циклу). Гарячка при алергічному (стерильному) запаленні пояснюється тим, що коли залучаються лейкоцити в імунну відповідь, відбувається депресія генів, кодуючих вироблення пірогенних речовин. Комплекси антиген – антитіла стимулюють вироблення лейкоцитарних пірогенів. При інфекційних захворюваннях сенсibiliзація призводить до більш вираженої гарячки при повторному контакті зі збудником.

## Механізм розвитку гарячки

Механізм розвитку гарячки за сучасними поглядами може виглядати таким чином. Процес починається з проникнення в організм первинного пірогену → обов'язково повинна відбутись його взаємодія з клітинами СМФ або з В-лімфоцитами, що проявлятиметься або фагоцитозом, або антигенною стимуляцією → продукція та виділення ІЛ-1 → перенос ІЛ-1 током крові до клітин-мішеней (ендотеліоцити мозкових артеріол) → активація фосфоліпази  $A_2$  і утворення арахідонової кислоти → запуск циклооксигеназного шляху, перетворення арахідонової кислоти → утворення простагландинів  $E_1$  та  $E_2$  → підвищення проникливості судинної стінки → проникнення та взаємодія ІЛ-1 зі специфічним рецептором на мембрані «глухих» нейронів → запуск біохімічного каскаду реакцій з утворенням простагландинів  $E_1$  та  $E_2$ , які є своєрідними «медіаторами» гарячки → активація аденілатциклази → зростання рівня цАМФ → зростання інтенсивності метаболічних процесів в «глухих» нейронах → «глухі» нейрони починають генерувати більший імпульс, тобто чутливість нейронів «установочного рівня» до імпульсів «термостата» понижується. Іншим словами, *відбувається зміщення «стандартної точки» на новий підвищений рівень*. Крім того, спостерігається зниження порогу чутливості «холодових» нейронів і підвищення порогу чутливості «теплових» нейронів. Таким чином, сигнали, що свідчать про нормальну температуру сприймаються тепер як інформація про зниження температури ядра і оболонки тіла. Відповідно починається гальмування центру тепловіддачі та активація центру теплоутворення. Отже, під час гарячки механізм терморегуляції не ламається, а тимчасово переходить на новий рівень. Основною ланкою в патогенезі гарячки є **зміна збудливості нейронів центру терморегуляції**.

### Стадії гарячки

Гарячковий процес завжди перебігає в три стадії, відповідно до чого температурна крива складається з трьох частин. В першій стадії температура тіла підвищується, в другій вона деякий час тримається на підвищеному рівні, в третій – знижується до вихідного рівня.

**Стадія підвищення температури.** Ця стадія супроводжується перебудовою терморегуляції таким чином, що термопродукція перевищує тепловіддачу. Змінюється і та, й інша, але головне – обмеження тепловіддачі.

Тепловіддача зменшується в результаті:

- звуження периферичних судин та зменшення припливу теплої крові до тканин;
- гальмування потовиділення та зменшення випаровування;
- скорочення волосяних цибулин і, як наслідок, скуйовдження шерсті у тварин, що збільшує теплоізоляцію (у людини – «гусяча шкіра»).

У той же час відбувається збільшення теплопродукції, яке досягається внаслідок активізації обміну в м'язах на тлі підвищення їх тону та тремтіння. М'язове тремтіння пов'язане зі спазмом периферичних судин. Через

зменшення припливу крові температура шкіри знижується на декілька градусів. Збуджуються терморцептори, виникає відчуття холоду, озноб. У відповідь на це центр терморегуляції посилає еферентні імпульси до рухових нейронів – виникає тремтіння. Одночасно з цим підвищується утворення тепла в таких органах, як печінка, легені, мозок. Це є результатом трофічної дії нервів на тканину, коли активізуються ферменти, збільшується споживання кисню та утворення теплоти.

**Стадія стояння підвищеної температури.** Температура тіла, яка піднялася в першій стадії, залишається потім на цьому рівні певний час. Унаслідок збільшення до цього часу тепловіддачі подальшого підвищення температури не відбувається. Тепловіддача збільшується в результаті розширення периферичних судин, що супроводжується відчуттям жару.

Таким чином, під впливом лейкоцитарного пірогену змінюється «установочна точка» центру терморегуляції. На цьому рівні відновлюється механізм підтримання постійності температури, і вона залишається підвищеною з характерними коливаннями вранці та ввечері, хоч амплітуда їх значно більша, ніж у нормі. За ступенем підвищення температури в цій стадії розрізняють такі види:

- субфебрильна – до 38 °С;
- помірна – 38–39 °С;
- висока –39–41 °С;
- гіперпіритична (надмірна) – вище 41 °С.

Випадки підвищення температури до 43 °С і навіть до 45 °С із наступним одужанням належать до розряду дуже рідких (казуїстичних).

**Стадія зниження температури.** Після припинення дії пірогенів центр терморегуляції повертається до попереднього стану, «установочна точка» температури знижується до нормального рівня. Нагромаджене в організмі тепло вивільняється завдяки розширенню периферичних кровоносних судин, частому диханню та сильному потовиділенню. Зниження температури може бути швидким (критичним) протягом декількох годин та поступовим (літичним) – протягом декількох діб. Критичне зниження температури з різким розширенням сітки кровоносних судин може викликати небезпечний для життя хворого колаптоїдний стан.

### **Зміни в органах та системах при гарячці**

Розвиток гарячки супроводжується не тільки порушеннями терморегуляції, але і змінами у функціонуванні більшості органів і систем організму, обміну речовин. Виникає своєрідний лихоманковий симптомокомплекс, що складається як з дії пірогенів (етіотропних і патогенетичних), так і з специфічних ознак конкретного захворювання. Крім того, додаткового «забарвлення» гарячці надають реактивність хворого і застосоване медикаментозне лікування.

**Обмін речовин** зазнає помітних змін, що корелюють з важкістю і тривалістю гарячки, а також залежать від віку хворого і вихідного стану обміну

речовин. Зокрема, **білковий обмін** характеризується посиленням розпадом білків і відповідно негативним азотистим балансом, тому протеолітична активність сироватки крові зростає, а у сечі визначаються підвищена кількість сечової кислоти, аміаку, креатиніну. Значною мірою це обумовлено не так самою гарячкою, як інтоксикацією і запальними змінами тканин, що спостерігаються при інфекційних захворюваннях. Мають також певне значення і пониження апетиту, пригнічення виділення травних ферментів, що спричинює голодування хворого.

**Вуглеводневий обмін** зазнає загалом типових для більшості захворювань змін, що проявляються пониженням вмісту глікогену у печінці і м'язах та гіперглікемією. Це пов'язано з активацією симпатичного відділу нервової системи і посиленою секрецією адреналіну. Спостерігається накопичення продуктів гліколізу – лактату і пірувату.

**Жировий обмін** характеризується посиленням розпадом жирів, особливо на більш пізніх етапах гарячки, коли вже відбулось виснаження вуглеводневих запасів, і при високій гарячці. Нестача глікогену у печінці викликає неповне окислення жирів, тому в крові спостерігається кетонемія, в сечі – ацетонурія. Цих негативних явищ можна уникнути, якщо хворому давати достатню кількість вуглеводів.

**Основний обмін** у хворих з гарячкою закономірно зростає (при підвищенні температури на 1 °С – на 10–12 %). Це проявляється підвищенням дихального коефіцієнту до одиниці внаслідок посиленого використання глюкози. Згодом він знижується, що відповідає переважному окисленню жирів.

**Водно-сольовий обмін** змінюється залежно від стадії гарячки. В першу стадію внаслідок перерозподілу крові зростає кровонаповнення нирок, що викликає підвищення фільтраційного тиску і збільшення діурезу. У другій стадії відбуваються протилежні зміни фільтраційного тиску і спостерігається зменшення діурезу. Певне значення відіграє також підвищений синтез альдостерону, що зумовлює затримку в організмі натрію, відтак – хлору і води. Третя стадія гарячки може призвести до зневоднення організму через посилене потовиділення – клітини втрачають хлорид натрію, а відповідно і воду. Отже, діурез у цій стадії підвищений, а після закінчення гарячки може виникнути так звана «хлорна криза».

**Кислотно-лужний баланс** змінюється відповідно до стадії гарячки, рівня підвищення температури і пов'язаний зі змінами зовнішнього дихання, основного обміну, тощо. Так, при помірній гарячці гіпервентиляція легень може призвести до гіпокапнії і викликати розвиток газового алкалозу. Висока гарячка вимагає мобілізації додаткових енергетичних резервів, що супроводжується посиленням і неповним окисленням жирів, а відповідно кетонемією, а це у свою чергу сприяє розвитку негазового ацидозу.

**Серцево-судинна система** реагує на зміни температури тіла швидко і виразно. У першій стадії гарячки звужуються периферійні та розширюються кровоносні судини внутрішніх органів, що викликає підвищення

артеріального тиску. Зростання тонусу симпатичного відділу нервової системи і дія «підігрітої» крові на водія ритму першого порядку серця викликає тахікардію, що знайшло відображення у *правилі Лібермейстера* – підвищення температури тіла на один градус супроводжується збільшенням частоти серцевих скорочень на 8–10 ударів. Це супроводжується зростанням ударного та хвилинного об'єму серця.

Відхилення у частоті пульсу відносно температури тіла використовують як додаткову діагностичну ознаку. Відомо, що цілий ряд інфекційних захворювань, зокрема висипний тиф, супроводжуються відносною тахікардією (пульс «переганяє» температуру), а при черевному тифі, грипі, кримській геморагічній лихоманці, Ку-лихоманці, вірусних гепатитах в період вираженої жовтяниці спостерігається відносна брадикардія. Ще слід зазначити, що при черевному тифі і кримській геморагічній лихоманці брадикардія є постійною, а при грипі – ні, тут частота пульсу змінюється залежно від положення тіла.

У третій стадії гарячки, особливо при критичному зниженні температури тіла, внаслідок розширення великої кількості периферичних кровоносних судин спостерігається артеріальна гіпотензія, що за певних умов може закінчитись колапсом.

**Дихальна система.** Найбільш виразними є зміни альвеолярної вентиляції. У стадії підвищення температури частота і глибина дихання зменшуються, що частково сприяє обмеженню тепловіддачі. У другій стадії спостерігається часте і поверхневе дихання, що є наслідком зростання температури мозкових центрів. Існує певна закономірність між підвищенням температури тіла та зміною частоти дихання: підвищення температури тіла на один градус викликає збільшення частоти дихання на 3 дих/хв. У третій стадії, особливо при критичному зниженні температури тіла, дихання поглиблюється.

**Система крові.** Зміни клітинного складу крові досліджені в основному в експериментах на тваринах при застосуванні екзогенних бактеріальних або ендогенних пірогенів. При цьому спостерігались фазні зміни вмісту лейкоцитів в крові – через 1–2 год після введення пірогенів розвивалась лейкопенія, а через 12–24 год, тобто на висоті лихоманкової реакції, формувалась нейтрофільний лейкоцитоз. Спостерігалось також зростання фібринолітичної активності крові, що застосовується в клініці для лікування спайок та тромбоемболій.

**Травна система.** Зміни у цій системі обумовлені впливом бактерійних токсинів та загальною інтоксикацією організму і, як наслідок, голодуванням та виснаженням організму.

У цілому, для травної системи при гарячках властивий стан пригнічення секреторної та моторної функцій (втрата апетиту, гіпосалівація, сухість язика та тріщини слизової оболонки ротової порожнини).

У I і II стадіях гарячки шлункова секреція зменшується у першій фазі і різко збільшується у другій фазі шлункової секреції. Відповідно знижується виділення підшлункового соку, жовчеутворювальна та жовчевидільна функція печінки. Водночас тонус кишечника змінюється в різні стадії гарячки закономірно до активізації симпатичного чи парасимпатичного відділів нервової системи. Тому хворі страждають від закрєпів (спастичних чи атонічних), метеоризму, але при кишкових інфекціях (сальмонельоз, дизентерія, черевний тиф) розвиваються проноси.

Голодування при тривалих і високих гарячках може поглибити обмінні порушення і стати додатковим патогенетичним фактором.

**Ендокринна система.** Лихоманка як типовий патологічний процес супроводжується значними і багатовекторними змінами регуляторних систем, зокрема ендокринної. Вже те, що гарячка перебудовує центр терморегуляції, який міститься у центральній ендокринній залозі – гіпоталамусі, дозволяє увияти собі масштабність змін ендокринної діяльності. Доведено, що гарячка супроводжується активацією симпатоадреналової системи і підвищеною секрецією адреналіну мозковим шаром наднирників, а при високих дозах пірогенів і норадреналіну. Оскільки гарячка безсумнівно є стресорним фактором, закономірно організм реагує включенням адаптаційних реакцій через гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему. Тому збільшується секреція АКТГ, спостерігається гіперплазія кори наднирників і, як наслідок, в крові зростає вміст глюкокортикоїдів, виникає лімфопенія. При гарячці активується і діяльність щитоподібної залози, що відіграє певну роль у зростанні теплопродукції і підвищенні основного обміну.

**Нервова система.** Давно помічено, що як інфекційні, так і неінфекційні гарячки супроводжуються подібними змінами і скаргами хворих на головний біль, нудоту, деколи – блювання. У хворих знижується працездатність, спостерігається апатія, сонливість, при високих і гіперпіретичних гарячках – розлади у вигляді марень, галюцинацій, втрати свідомості і судом. Особливо це властиво для дітей.

Проведені дослідження показали, що найбільш помітні зміни розвиваються вже у першу стадію, ще до підняття температури. У людей і піддослідних тварин пригнічуються умовні рефлекси, змінюється біоелектрична активність головного мозку – амплітуда потенціалів збільшується, а частота зменшується. В другій стадії гарячки зміни залежать від тривалості і важкості гарячки – від підвищення збудливості при субфебрильних і нетривалих лихоманках до пригнічення мозкової діяльності при високих і тривалих гарячках. Патогенез цих явищ пов'язаний як з пірогенними ефектами, так і з метаболічними впливами на збудливі структури мозку. При інфекційних гарячках додається ще проникнення токсичних метаболітів через гематоенцефалічний бар'єр, резистентність якого знижується.

У вегетативній нервовій системі зміни в основному зумовлені включенням ефекторних ланок терморегуляції, тому при підвищенні темпера-

тури спостерігається переважно збудження симпатичного відділу, при її зниженні – парасимпатичного відділу нервової системи.

### **Класифікація гарячки за типом температурних кривих**

За характером температурних кривих розрізняють наступні основні типи гарячки:

**1. Гарячка постійного типу (*febris continua*)** характеризується тим, що температура, піднявшись, деякий час тримається на високому рівні, причому різниця між ранковою і вечірньою температурою не перевищує 1 °С. До цього типу належить черевнотифозна лихоманка, яка встановлюється в першій половині перебігу захворювання, гарячка при крупозній пневмонії, висипному тифі і деяких інших інфекційних захворюваннях.

**2. Гарячка ремітуючого (послаблюючого) типу (*febris remittens*)** – різниця між ранковою і вечірньою температурою більш 1 °С (1–2 °С), 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 апіреksії. Висока температура 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. Крім того, цей тип характерний також для гнійної інфекції, туберкульозу, ювенільного ревматоїдного артриту, лімфом та ін.

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

**5. Виснажлива гарячка (виснажуюча, гектична) (*febris hectica*)** триває тривалий час зі значними добовими коливаннями (3–5 °С). Характерна для сепсису і важкого туберкульозу.

**6. Збочена гарячка (*febris inversus*)** характеризується підйомом температури вранці і падінням увечері. Трапляється при деяких формах сепсису і туберкульозу.

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

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

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

#### **Біологічне значення гарячки**

Гарячка, як і більшість інших типових патологічних процесів, поєднує у своєму розвитку і проявах як позитивні, захисно-приспосувальні чинники для хворого організму, так і викликає низку негативних змін і наслідків, що приносять додаткові страждання хворому і збільшують ймовірність смерті. Це закономірний результат еволюційного розвитку і формування як неспецифічних, так і специфічних механізмів резистентності високо-розвинутих біологічних видів. Часто гарячка є короткочасною і минає самостійно, тобто з еволюційної точки зору така універсальна відповідь на подразнення має значення для виживання організму.

До **позитивних**, корисних наслідків гарячки належать:

- Пригнічення розмноження мікроорганізмів – при температурі 40 °С практично не діляться мікобактерії туберкульозу, гонококи, деякі пневмококи, трепонеми. Це, зокрема, може бути пов'язано зі зменшенням концентрації іонізованого заліза сироватки крові, а також іонізованого цинку, тоді як концентрація міді зростає. Крім того, знижується стійкість збудників інфекційних захворювань до дії антимікробних препаратів.

- Посилення імунної відповіді, що проявляється підвищенням титру антитіл і посиленою проліферацією певних субпопуляцій Т-лімфоцитів.

- Зростання неспецифічної резистентності організму. Це проявляється цілим комплексом неспецифічних захисних реакцій організму, зокрема – зростає фагоцитарна активність лейкоцитів, збільшується утворення антивірусного фактора – інтерферону, наростає концентрація білків – реактантів гострої фази (церулоплазмину, пропердину, С-реактивного білка). активуються антивірусні та антибактерійні ферменти, зокрема лізоцим.

- Стимулюються обмінні процеси в клітинах, підвищується їх функціональна ефективність, наприклад – фізіологічна регенерація клітин, що сприяє процесам відновлення пошкоджених тканин.

- Підвищення бар'єрної та антитоксичної функції печінки.

- Посилення діурезу і виведення з організму токсичних речовин.

- Розвивається загальний адаптаційний синдром, з включенням механізмів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникового захисту.

- Часто гарячка є першою і єдиною ознакою захворювання, тому спостереження за її характером є важливим елементом діагностичної тактики лікаря.

- Забезпечує хворому фізіологічно виправданий спокій і постільний режим.

- Штучно викликана гарячка (шляхом введення пірогенів) створює сприятливі умови для більш ефективного специфічного лікування антибіотикорезистентних, з млявим перебігом, рецидивуючих захворювань (кістковий туберкульоз, гонорея, сифіліс тощо).

До **негативних** наслідків гарячки належать:

- Дискомфорт і посилене страждання хворого внаслідок головного, м'язового і суглобового болю, відчуття ознобу, а згодом – жару.
- Посилений обмін речовин і пригнічення діяльності травної системи можуть призвести до голодування і виснаження хворого;
- Додаткове навантаження на серцево-судинну систему, що є небезпечним для хворих з недугами цієї системи. При критичному зниженні температури виникає загроза гострої судинної недостатності – колапсу.
- Додаткове навантаження на зовнішнє дихання, посилена альвеолярна вентиляція може зумовити порушення перфузії легеневої тканини з розвитком гіпоксичної вазоконстрикції і викликати зміни кислотно-лужної рівноваги.
- Посилений діурез, потовиділення, анорексія можуть викликати порушення водно-сольового балансу і зневоднення організму.
- Пригнічення діяльності нервової системи. При посиленому метаболізмі головного мозку і збільшеній потребі кисню виникає гіпоксія, інтоксикація, що може спричинити галюцинації і судоми. У певної групи хворих гарячка може спровокувати приступи епілепсії.
- Тривала, виражена гарячка пригнічує сперматогенез, порушує оваріальний цикл, може негативно вплинути на ріст і розвиток плода, виявляючи тератогенну і навіть абортівну дію.
- Збільшує ймовірність смерті.

### **Постановка експерименту.**

#### **Обговорення результатів та формулювання висновків**

**Моделювання гарячки у тварини введенням пірогенної речовини – пірогеналу** (високомолекулярний ліпополісахарид, який отримано з культури грамнегативних мікроорганізмів):

1. Виміряти у кролика початкові показники: температуру тіла (виміряти в прямій кишці: за наявності електротермометру – на шкірних покривах; кінчик термометра заздалегідь змазати вазеліном); частоту дихання і серцевих скорочень.

2. Після ввести кролику підшкірно в задню третину стегна 1 мл пірогеналу. Вимірювати температуру тіла, визначати частоту дихання і серцевих скорочень кожні 20 хв.

3. Результати занести в таблицю.

4. Побудувати графік зміни температури тіла тварини, частоти дихання і серцевих скорочень.

#### **Обговорення результатів експерименту.**

У кролика на відповідь введення пірогеналу спостерігалось зростання температури тіла, частоти дихання і серцевих скорочень.

*Зростання температури* обумовлено впливом пірогеналу на підвищення «установчої точки» у преоптичній ділянці гіпоталамусу. В результаті такої

зміни в сприйнятті «установча точка» спрямовує імпульси в центри вегетативної системи, які регулюють процеси теплоутворення та тепловіддачі. Під впливом цих імпульсів теплоутворення посилюється, а тепловіддача знижується. У подальшому досягається нова рівновага між теплопродукцією та тепловіддачею на більш високому рівні.

*Ритм серця частішає* внаслідок збудження симпатичної нервової системи та прямого впливу нагрітої крові на синусовий вузол. У тварини спостерігалось підвищення температури на 1 °С, що супроводжувалось пришвидшенням ритму на 8 ударів. Паралельно з почастішанням пульсу та підвищенням температури тіла спостерігалось почастішання дихання, що пов'язано з підсиленням функціонуванням дихального центру, а також з підвищенням температури крові і ацидозом, який своєю чергою обумовлений накопиченням недоокислених продуктів обміну речовин.

### **Формулювання висновків щодо експерименту**

У експериментальній тварини при введенні пірогеналу спостерігалось підвищення температури та почастішання пульсу і дихання, що обумовлено змінами в «установчій точці» гіпоталамусу та викликаними цими змінами терморегуляції (підсиленні теплопродукції та зменшенні тепловіддачі).

### **Завдання для самостійної роботи**

Студенту пропонують 2–3 картки (температурні листи) з різними варіантами температурних кривих. Необхідно визначити основні ознаки та вид температурної кривої. Вміти пояснити механізм виникнення. Розбір помилок з поясненням правильних відповідей.

### **Перелік питань та робіт, що підлягають вивченню:**

1. Визначення терміну «гарячка».
2. Етіологія гарячки. Екзогенні та ендогенні пірогени.
3. Механізми порушення терморегуляції та підвищення температури тіла при гарячці.
4. Стадії гарячки. Взаємовідношення між теплопродукцією та тепловіддачею на різних стадіях гарячки.
5. Типи температурних кривих.
6. Зміни обміну речовин та функцій організму при гарячці.
7. Пошкодуюче та захисно-приспосувальне значення гарячки.

### **Перелік практичних навичок, якими необхідно оволодіти**

Визначення на температурних листах типу температурної кривої: постійного, послаблюючого, переміжного, зворотного, гектичного, збоченого, атипового, хвилеподібного, короткочасного типу.

### **Ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань**

1. В експерименті на кролику введення пірогеналу призвело до підвищення в тварини температури тіла. Яке з перерахованих речовин відіграє роль вторинного пірогену, який бере участь в механізмі виникнення гарячкової реакції?

- A. Інтерлейкін-1.*                      *C. Гістамін.*                      *E. Імуноглобулін.*  
*B. Піромен.*                              *D. Брадикінін.*
2. У хворого на пневмонію спостерігається лихоманка. Що безпосередньо викликає зміну настановної точки температури в нейронах гіпоталамуса цього хворого?  
*A. Простагландини E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>.*                      *D. Інтерлейкін-2.*  
*B. Ендотоксин.*                              *E. Тромбоцитарний фактор росту.*  
*C. Екзотоксин.*
3. Чоловік 25 років скаржиться на загальну слабкість, озноб, біль в горлі. Об'єктивно: почервоніння в ділянці мигдаликів. Температура тіла – 38,6 °С. Які з перерахованих клітин є головним джерелом ендогенних пірогенів, що викликають лихоманку в хворого?  
*A. Нейтрофіли.*                              *C. В-лімфоцити.*                      *E. Тучні клітини.*  
*B. Еозинофіли.*                              *D. Базофіли.*
4. У хворого з лихоманкою спостерігається збліднення шкірних покривів, «гусяча шкіра», озноб, тахікардія. Якій стадії лихоманки відповідає цей стан?  
*A. Стадії підйому температури.*                      *D. –*  
*B. Стадії стояння температури.*                      *E. –*  
*C. Стадії падіння температури.*
5. Після введення пірогену в людини спостерігається блідість шкіри, озноб, «гусяча шкіра», при визначенні газообміну – збільшення споживання кисню. Для якої стадії лихоманки найбільш характерні такі зміни.  
*A. Стояння температури на підвищеному рівні.*  
*B. Зниження температури шляхом кризи.*  
*C. Зниження температури шляхом лізису.*  
*D. –*  
*E. Підвищення температури.*
6. При обстеженні хворого з температурою виявлені наступні об'єктивні дані: шкірні покриви гіперемовані, вологі на дотик, спостерігається поліурія, полідипсія, температура тіла – 37,2 °С. Якій стадії лихоманки відповідає даний стан?  
*A. Підйому температури.*                      *D. –*    *C. –*  
*B. Стояння температури.*                      *E. Зниження температури.*
7. У хворого гострим бронхітом, який тривав тиждень, підвищення температури тіла до 38,5 °С, визначається зниження температури до 37 °С. Який з перерахованих механізмів є провідним в III стадії гарячки?  
*A. Посилення теплопродукції.*                      *D. Розширення периферичних судин.*  
*B. Розвиток ознобу.*                              *E. Збільшення частоти дихання.*  
*C. Збільшення діурезу.*
8. У хворого з тривалою лихоманкою температура вранці була в межах 36,4–36,9 °С, ввечері вона піднімалася до 37,0–38,0 °С. Який тип лихоманки за ступенем підйому температури спостерігається в хворого?

*A. Помірний. C. Високий. E. –*  
*B. Гіперпіретичний. D. Субфебрильний.*

**9.** Епідемія грипу в цьому році характеризувалася тим, що в більшості хворих температура тіла коливалася в межах 36,9–37,9 °С. Як називається такий тип лихоманки:

*A. Висока. C. Субфебрильна. E. Помірна.*  
*B. Гіперпіретична. D. Апіретична.*

**10.** У хворого з тривалою лихоманкою ранкова температура тіла була в межах 36,4–36,9 °С. Ввечері вона піднімалася до 37,0–38,0 °С, в деякі дні до 38,8 °С. Хворий лихоманить більше 2 міс. Який тип лихоманки у хворої?

*A. Послаблюючий. C. Постійний. E. Гектичний.*  
*B. Виснажливий. D. Хвилеподібний.*

**11.** У хворого вдень раптово піднялася температура до 39,5 °С і за 6 год повернулася до норми. На другу добу напад повторився і температура досягла 41,5 °С, період апірексії настав через 8 год. Який тип температурної кривої?

*A. Перемижуючий. C. Септичний. E. Постійний.*  
*B. Послаблюючий. D. Виснажливий.*

**12.** У хворого вдень миттєво піднялась температура до 39 °С та через 6 год повернулася до норми. На другу добу напад повторився: в період пароксизму температура досягала 41 °С, період апірексії настав через 8 год. Як називається такий тип температурної кривої?

*A. Інтермітуючий. C. Гектичний. E. Постійний.*  
*B. Зворотний. D. Септичний.*

**13.** У хворого напади лихоманки виникають через день. Під час нападу температура різко підвищується й зберігається на високому рівні до двох годин, а потім знижується до вихідного рівня. Даний тип лихоманки якого захворювання?

*A. Поворотного тифу. C. Сепсису. E. Висипного тифу.*  
*B. Малярії. D. Бруцельозу.*

**14.** У хворого остеомієлітом верхньої щелепи спостерігається підвищення температури тіла протягом доби до 40 °С, яка різко знижується до 35,6 °С. Для якого типу температурної кривої це характерно?

*A. Постійна [continua]. D. Поворотна [recurrens].*  
*B. Гектична [hectica]. E. Атипична [atypica].*  
*C. Інтермітуюча [intermittens].*

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

*A. Акромегалія. D. Гіпертрофія міокарда.*  
*B. Цукровий діабет. E. Гостра пневмонія.*  
*C. Ренальний діабет.*

16. У хворого з гіпертрофію щитоподібної залози підвищена температура тіла. Які порушення енергетичного обміну є головними у підвищенні температури при цьому?

- A. Збільшення розпаду глікогену.
- B. Посилення ліполізу.
- C. Активація ферментів у циклі Кребса.
- D. Активація ферментів дихального ланцюга.
- E. Роз'єднання окислення і окисного фосфорилування.

**Еталони правильних відповідей на ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
A	A	A	A	E	E	D	D	C	C	A	A	B	B	E	E

### Рекомендації щодо оформлення результатів роботи

1. Письмова відповідь на тестові завдання (початковий рівень знань).
2. Результати експерименту оформляють у вигляді протоколу проведення експерименту з визначенням відповідних висновків.
3. СРС. Протокол аналізу температурних листів з різними варіантами температурних кривих.
4. Протокол рішення ситуаційних завдань з поясненням правильних відповідей.

## Література

### Основна

1. Патологія : підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін. ; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Криштала. 6-е вид., виправл. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 752 с.
2. Атаман О.В. Патологія : в 2 т. Т. 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Вінниця : Нова Книга, 2012. 592 с.
3. Атаман О.В. Патологія : підручник: в 2 т. Т. 2. Патологія органів і систем. Вид. 2-ге, стер. Вінниця : Нова Книга, 2017. 448 с.
4. Патологія / за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Криштала. 4-те вид., переробл. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. 752 с.
5. Сімеонова Н.В. Pathophysiology = Патологія ; за наук. ред. В.А. Міхньова. Київ : ВСВ «Медицина», 2010. 544 с.
6. General and Clinical Pathophysiology / ed. by A.V. Kubyshekin. Vinnitsia : Nova Knyha Publishers, 2011. 656 p.

### Допоміжна

7. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. Robbins Pathology basis of disease. 8th ed. Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2010. 1450 p.
8. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навч. посіб. Вид. 3-тє, доп. та перероб. Вінниця : Нова Книга, 2010. 547 с.

## 9. ПУХЛИНИ

**Кількість годин:** 2 академічні години.

**Обґрунтування теми.** Пухлини людини відомі ще з давнього часу. Опис окремих форм пухлин можна знайти в роботах Гіппократа. Новоутворювання кісток були виявлені у деяких мумій стародавнього Єгипту. Дослідження даної теми знайомить студентів з проблемою злоякісного росту, яка є вкрай актуальною. Це обумовлено тим, що багато людей гине від пухлин. Крім того, ця проблема є актуальною не тільки для клінічної, але й для експериментальної медицини. Однак незважаючи на вік цієї патології, в сучасних уявленнях про етіологію і патогенез пухлин багато невідомого.

**Мета заняття:**

**Загальна** – ознайомитись з методами експериментального відтворення пухлин, з особливостями пухлинного росту шляхом демонстрації різних штамів експериментальних пухлин, що переживаються, а також пухлин, які індуковані впливом хімічних канцерогенів.

**Конкретно:**

*Знати:*

1. Визначення терміну «пухлинний ріст».
2. Характеристику умов, які необхідні для успішної перевивки пухлини.
3. Види трансплантації.
4. Виконання перевивки експериментальної пухлини.
5. Канцерогенні фактори оточуючого середовища.
6. Етіологію та патогенез пухлинного зростання.
7. Взаємозв'язок пухлини та організму.

*Вміти:*

1. Експериментально моделювати пухлини та обґрунтувати свої висновки.
2. Пояснювати загальні механізми виникнення і розвитку пухлин, взаємовідносини між організмом і пухлиною.
3. Визначати основні ознаки різних варіантів атипізму (морфологічна, функціональна, біохімічна, фізико-хімічна анаплазія). Пояснювати механізми їх виникнення. Визначати основні механізми та шляхи метастазування пухлин.

**Практичні навички:**

1. Визначення за допомогою кейс-завдань ознак пухлинного процесу:
  - Механізми порушення поділу клітин.
  - Походження мутацій.
  - Процеси регуляції тканинного росту.
  - Види тканинного росту.
  - Біохімічні процеси, порушення яких відбувається при пухлинному рості.
  - Чинники, які мають важливе значення в етіології пухлинного росту.

## Графологічна структура теми «Пухлини» додається.

### Матеріальне та методичне забезпечення теми «Пухлини»:

1. Лекції.
2. Методичні вказівки для викладачів.
3. Методичні вказівки для студентів.
4. Набір тестових завдань для визначення базового рівня знань.
5. Набір ситуаційних завдань для визначення заключного рівня знань.
6. Набір завдань «КРОК-1».
7. Набір схем і таблиць (презентація).
8. Набір кейс завдань з ознаками пухлинного росту.
9. Відеофільми.
10. Для експерименту (музейні препарати пухлин: 1) саркома щурів M-1; 2) карцинома Броун-Пірс; 3) аденокарцинома Ерліха; 4) пухлина індукована 20-метилхоларнтреном у мишей та щурів; 5) пухлини вірусного походження – фактор молока; мазки приготовані з асцитичної рідини мишей, мікроскопи, імерсійна олія).

### Орієнтована карта роботи студентів за темою

№ з/п	Етап заняття	Навчальний час, хв	Навчальне забезпечення		Місце проведення заняття
			Засоби навчання	Оснащення	
1	Визначення початкового рівня знань	10	Письмова відповідь на тестові завдання	Тестові завдання	Навчальна кімната
2	Розбір теоретичного матеріалу	35	Розбір теоретичного матеріалу на основі контрольних питань теми, ситуаційних завдань, завдань «КРОК-1»	Контрольні питання теми, завдання «КРОК-1», ситуаційні завдання	
3	Практична частина (проведення експерименту)	30	Введення і підготовка до постановки експерименту. Постановка експерименту. Обговорення результатів експерименту та формулювання висновків	Музейні препарати пухлин, мазки, приготовані з асцитичної рідини мишей, мікроскопи, імерсійна олія	
4	Визначення заключного рівня знань і вмінь. Підбиття підсумків	15	Визначення вихідного рівня сформованості знань і вмінь	Завдання «КРОК-1», ситуаційні завдання	

**Пухлинний процес** – це типовий патологічний процес, що характеризується нерегульованим необмеженим розростанням тканини, не пов'язаним із загальною структурою враженого органа та його функціями.

**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**

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** (ПК), 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 у 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 здорова тканина 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 загальноновизнана наявність двох варіантів розвитку пухлин – моноклонального і поліклонального. Більшість відомих пухлин розвиваються з однієї ПК, яка виникла внаслідок її соматичної мутації і характеризується моноклональним походженням, певним маркером (наприклад, «філадельфійська» хромосома) і 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, у 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 проти-пухлинної терапії, до імунної системи організму. Йде клональна селекція найбільш злоякісних для організму клонів ПК.

**Відносна автономність пухлини.** Пухлинні клітини здатні виробляти власні фактори росту шляхом автокринної секреції. Це  $\alpha$ - і  $\beta$ -трансформуючі фактори, епідермальний фактор росту, інсуліноподібні фактори росту I і II. Ці фактори забезпечують утилізацію енергетичних і пластичних субстратів із оточуючого середовища і включають механізми ділення пухлинної клітини. Ростові фактори, які продукує пухлина, стимулюють подальший ріст маси пухлини і знижують потребу новоутворення в екзогенних факторах росту. Вважають, що саме автокринна секреція факторів росту лежить в основі відносної автономності пухлини, її незалежності від регуляторних зовнішніх факторів.

Для пухлин характерний **атипізм** – відміна пухлин від нормальних тканин. Вона полягає у відносній автономності росту, особливостях розмноження, диференціювання, метаболізму, структури, функції та антигенного набору пухлинних клітин.

В основі автономності пухлин лежить атипізм пухлин, а саме морфологічний, фізіологічний, біохімічний.

**I. Морфологічний атипізм** пухлини може проявлятися порушенням органотипічного, гістотипічного і цитотипічного диференціювання.

Для доброякісних пухлин більш характерні дві перші ознаки, бо при них на перший план виступає порушення тканинних взаємовідносин, властиве даному органу, в той час як основою злоякісних пухлин в першу чергу є порушення цитотипічного диференціювання, що відзначає прояв пухлинного росту на рівні клітини. На світлооптичному рівні морфологічні ознаки атипії клітин пухлини проявляються в їх поліморфізмі або, навпаки, в мономорфізмі (останнє особливо характерне для найбільш злоякісних пухлин). Різко виражені поліморфізм ядер, ядерець, гіперхроматоз ядер, порушення ядерно-цитоплазматичного індексу у зв'язку зі збільшенням ядер, численні мітози з переважанням серед них патологічних.

**2. Антигенний атипізм.** За антигенним складом пухлинна тканина відрізняється від нормальної, з якої вона походить. Так, у пухлинах можуть виявлятися антитіла, властиві ембріональним тканинам (пухлинно-

ембріональні антитіла). Наприклад, за наявності фетального білка  $\alpha$ -фетопротеїну (Г.І. Абель) можливо діагностувати пухлину печінки – гепатому до появи її клінічних ознак. Слід відзначити, що поява в організмі пухлинних клітин не обов'язково призводить до розвитку пухлинного процесу. Клони пухлинних клітин потрапляють під контроль імунологічно компетентної тканини, і внаслідок імунологічних реакцій клон з антигенними особливостями усувається. Таким чином, пухлинна тканина росте в результаті уникання пухлинних клітин від імунологічного контролю.

Механізмами уникання імунологічного контролю є маскування антигенів, антигенне спрощення, синтез ембріональних антигенів й імунодепресія раковими токсинами.

**3. Функціональна анаплазія** – це особливості функціонування ПК порівняно з вихідними нормальними клітинами.

Можливі наступні її варіанти:

1. 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.

2. Втрата функції або її монотонність. 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 базофільній аденомі гіпофіза з гіперпродукцією АКТГ розвивається хвороба Іценка-Кушинга).

3. Поява нової невластивої функції: білковий обмін в пухлині змінюється не тільки кількісно, але і якісно. Так, наприклад, в пухлині відновлюється синтез ембріональних білків у зв'язку із розблокуванням ембріональних генів (синтез  $\alpha$ -фетопротеїну при первинному раку печінки), що призводить до зміни функції.

**4. Біохімічний атипізм.** 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 обмінів, 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. У 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 пухлинній тканині, 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 наростають у міру збільшення ступеня злоякісності пухлини. Крім того, у пухлинній тканині посилено пентозомонофосфатний шунт і використання в ньому глюкози, що призводить до підвищеного утворення рібози і НАДФН<sub>2</sub>, 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 пухлини 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. Він виникає при коливаннях в ній кровотоку і оксигенації крові, завдяки чому зберігається здатність до інвазивного росту і метастазування.

У ПК істотно змінюються ізоферментний спектр ряду ферментів енергетичного обміну та їх субклітинних локалізацій 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 із мембраною клітин (лужна фосфатаза,  $\gamma$ -глутамілтрансфераза).

Важливим біохімічним атипізмом пухлинної клітини є активація синтезу нуклеїнових кислот (змінюється набір трьох видів ДНК-полімераз: зменшується кількість ДНК-полімерази-3 та збільшується кількість ДНК-полімерази-2). У пухлинних клітинах якісно і кількісно змінюється синтез і метаболізм білків, катаболізм білка знижується настільки, що навіть у голодуючому організмі білок пухлини не бере участі в процесі загального проміжного обміну. Більше того, методом ізотопних індикаторів було встановлено, що коли тканини голодуючого «господаря» втрачають аміно-

кислоти, пухлина «привласнює» їх собі, за що отримала назву «пастка азоту». Через втрату ферментів може втрачатися здатність до синтезу незамінних амінокислот (L-аспарагін та ін.).

Атипізм жирового обміну в пухлині проявляється переважанням ліпогенезу над ліполізом, при цьому особливо інтенсивно синтезуються ліпіди і ліпопротеїни, які в подальшому йдуть на побудову мембран знову утворюючих клітин. При злоякісних пухлинах у сироватці крові хворих 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.

**Фізико-хімічна анаплазія.** Пухлинна тканина характеризується збільшенням вмісту води, утворенням МК, кислотності середовища, вмісту іонів  $K^+$  і  $Na^+$ , набуханням колоїдів, зниженням вмісту  $Ca^{2+}$  і  $Mg^{2+}$ , зміною 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, чим злоякісніша пухлина.

Для клінічної ідентифікації пухлин важливо мати у своєму розпорядженні **пухлинні маркери**. Зазвичай це білки, які продукуються ПК або синтезуються іншими клітинами, які взаємодіють з ПК. До пухлинних

маркерів відносяться пухлиноасоційовані Ag, гормони і ферменти, що секретуються та ін. Визначення цих білків в сироватці крові використовують в діагностиці пухлин.

**Енергетичний атипізм** пухлини виражається в посиленні гліколізу та пригніченні тканинного дихання. Основою енергетики пухлини є гліколіз. Він протікає не тільки при відсутності постачання клітині кисню, а й при його наявності, що створює певну незалежність пухлини від постачання кисню і дозволяє пояснити можливість існування пухлини при незначній, порівняно з масою тканини, кількості судин, тобто при мінімальному кровопостачанні. Ця особливість енергетики пухлинної клітини створює надлишок енергії, яка використовується для росту і синтезу структурних білків, що відбувається при зниженні специфічної функції клітини. Проте у зв'язку з різким посиленням анаеробного перетворення вуглеводів у пухлинній тканині може накопичуватися значна кількість молочної кислоти, що призводить до локального ацидозу.

#### **Особливості доброякісних і злоякісних пухлин**

Залежно від ступеня тканинного атипізму, розрізняють пухлини доброякісні та злоякісні. Термін «доброякісні пухлини» дещо умовний, тому що ці пухлини по суті є осередковою гіперплазією тканини. Говорячи про доброякісні пухлини, мають на увазі, що вони не викликають значних розладів функцій організму і його загибелі своїм існуванням, але, якщо пухлина розташована в життєво важливому органі і здавлює його, вона може викликати загибель як цього органу, так і організму в цілому. Інакше кажучи, вона буде доброякісною за своїми особливостями (не буде клітинного атипізму і порушення обміну речовин), але злоякісною за своєю локалізацією (наприклад, доброякісні пухлини головного та спинного мозку).

Доброякісні пухлини ростуть, здавлюючи та розсуваючи тканини (експансивний ріст), мають капсулу, не дають метастазів, не викликають кахексії, мають тільки тканинний атипізм (структура тканини порушена, клітини нормальні).

Злоякісні пухлини проростають в оточуючі тканини, руйнуючи їх (інфільтративний ріст), призводять до стану виснаження – кахексії. Оскільки кахексію викликає пухлина епітеліальної тканини, тобто рак, її звичайно називають раковою кахексією. Механізми розвитку кахексії пов'язують в основному з глибокими змінами метаболізму пухлинної тканини, які впливають на обмін речовин організму в цілому. Для злоякісних пухлин характерний і тканинний, і клітинний атипізм (різко порушена тканинна структура і завжди є незрілі клітини). Крім того, важливою особливістю злоякісних пухлин є їх здатність до метастазування.

**Метастазування** – це процес відриву від пухлини окремих клітин, перенесення їх в інші з подальшим розвитком на місці прикріплення аналогічного новоутворення.

Розрізняють три шляхи метастазування пухлинних клітин:

- **гематогенний** – по кровоносних судинах;
- **лімфогенний** – по лімфатичних судинах;
- **тканинний** – безпосередньо від однієї прилеглої тканини до іншої

або по міжтканинних просторах.

Механізм утворення метастазів достатньо ще не вивчений. Не визначені причини вибіркової локалізації метастазів при пухлинах різної локалізації структури. Наприклад, для раку легень характерні метастази у головний мозок, кістки, надниркові залози; для раку нирки – у кістки, проростання вдовж ниркових вен і нижньої порожнистої вени з утворенням всередині цих судин масивних пухлинних конгломератів.

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:**

1. Фаза інвазійна – характеризується відривом однієї або декількох ПК від первинного вузла і проникненням в кровоносні і лімфатичні судини.
2. Фаза емболізації – циркуляція ПК у вигляді емболії по кровоносній або лімфатичній судині.
3. Імплантація – прикріплення ПК до судини в новому місці.
4. 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.

#### **Етіологія пухлин**

Причинами розвитку пухлини є різні фактори, здатні викликати перетворення нормальної клітини в пухлинну. Вони називаються канцерогенними, або бластомогенними. Для них характерна відсутність субпорогових канцерогенних доз, а також притаманний ефект сумачі і кумуляції.

Хімічні, фізичні та біологічні фактори, які різні за своєю природою і способом впливу на організм, але однакові за здатністю до порушення регуляції клітинного поділу, становлять одну етіологічну групу.

Іноді фактори, які не є канцерогенними, здатні посилити дію канцерогенів. Таке явище називається коканцерогенезом.

На даний час існує декілька теорій, які пояснюють виникнення і розвиток пухлин з дією екзогенних факторів, зокрема: *теорія хімічного канцерогенезу, теорія фізичного канцерогенезу, вірусна теорія канцерогенезу, вірусогенетична теорія та мутаційна теорія.*

#### **Патогенез пухлинного росту (онкогенез)**

В основі онкогенезу лежать зміни особливих генів: **протоонкогенів** і/або **антионкогенів**. У нормальному стані ці гени здійснюють позитивний (протоонкогени) або негативний (антионкогени) контроль клітинного ділення, регуляцію організації цитоскелету, а також беруть участь у механізмах програмованого «самогубства» клітини – апоптозі. Однак мутації можуть призвести до посилення або переключення 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** (близько сотні). Під впливом мутації ПОГ перетворюються в онкогени, експресія яких викликає виникнення і прогресію пухлин. Порушення функцій ПОГ викликає їх перетворення в онкогени і сприяє пухлинній трансформації клітини. Продуктами ПОГ є білки, які входять до складу клітини в клітинній мембрані, плазматичній і внутрішньоклітинній мембрані, в цитоплазмі, клітинному ядрі, в зовнішньому середовищі. Білки, які кодується ПОГ, безпосередньо беруть участь у проведенні ростстимулюючих сигналів, які спонукають клітину до поділу.

У результаті мутаційного перетворення ПОГ в **онкогени** одна або кілька ланок цього ланцюга спонтанно стають надактивними. 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* (множення, копіювання кількості однакових ПОГ); при цьому можуть з'являтися додаткові ділянки хромосоми; *транслокації* ділянки хромосоми в інше місце тієї ж або іншої хромосоми; *точкова мутація* ПОГ.

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.

Зміни в геномі клітини можуть бути також викликані онкогенними вірусами. У разі зараження ретровірусами в клітину вноситься готовий онкоген. Одним з механізмів пухлинатрансформуючої дії ДНК-вірусів є здатність деяких білків, що кодуються специфічними генами цих вірусів, інактивувати антионкогени у клітинах.

**Антионкогени – це гени-супресори клітинного ділення.** Інактивація антионкогенів, викликана їх мутаціями (точковими мутаціями і делеціями), призводить до неконтрольованого росту клітин. *Для виключення антионкогена необхідні дві мутації в обох його алелях (тому що 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 послідовність подій від одного клітинного ділення до іншого. Клітинний цикл поділяється на 4 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.

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.

Канцерогенез – тривалий процес накопичення генетичних пошкоджень. Латентний період (час від початкових змін в клітині до перших клінічних проявів) може тривати до 10–20 років. Виникнення пухлини – це багатостадійний процес, який включає 3 етапи (стадії).

**I. Трансформація (ініціація)** – набуття вихідною нормальною клітиною основної властивості пухлинної клітини – здатності безмежно розмножуватись і передавати цю властивість дочірнім клітинам у спадок. Усі теорії, які історично підготували базу для відкриття молекулярних механізмів канцерогенезу, виходили із загальних даних, що перетворення нормальної клітини в пухлинну є результатом стійких змін в геномі клітини – мутації одного з генів, які регулюють клітинне розмноження. Внаслідок цього клітина стає ініційованою (потенційно здатною до безмежного розмноження), але

потребує для проявлення цієї здатності низки додаткових умов. Факторами, які ініціюють клітину, є різні канцерогени, які чинять пошкодження ДНК.

Які ж існують сучасні уявлення про молекулярні механізми канцерогенезу? На сьогодні встановлено, що в ДНК нормальних клітин є ділянка, гомологічна за нуклеотидним складом онкогену вірусів, а точніше для кожного з 20 відомих ретровірусних онкогенів в геномі нормальних і пухлинних клітин різних видів тварин є свій клітинний аналог. В нормальних клітинах клітинний аналог вірусного онкогену неактивний і має назву – протоонкоген. В клітинах пухлин він активний і має назву клітинного онкогену. Перехід неактивного клітинного онкогену в активний проходить під впливом хімічних, фізичних і біологічних канцерогенів.

Говорячи про трансформацію нормальних клітин в пухлинні, слід зупинитися на гіпотезі Х'югса, яка певною мірою відповідає на запитання, яким чином пухлинна клітина стає «безсмертною», тобто втрачає ліміт Хейфлика (Хейфликом встановлено, що в ядрі кожної клітини закладений генетичний механізм, який обмежує кількість мітозів клітини, наприклад, фібробласт дає 50 мітозів, а потім гине; інші клітини дають ще менше поділів і гинуть) і набуває здатність до постійного поділу, тобто ділиться тисячі і мільйони разів. Згідно з цією гіпотезою, регуляція поділу в кожній клітині здійснюється системою, яка складається з трьох регуляторних генів:

1. Ген-ініціатор клітинного поділу, який кодує синтез білка-ініціатора клітинного поділу.
2. Ген-репресор I, який кодує синтез білка-репресора I. Репресор I виключає функціонування гена-ініціатора клітинного поділу.
3. Ген-репресор II, який кодує синтез білка-репресора II. Репресор II виключає функціонування гена-репресора I.

При активації гена-репресора I синтезується репресор I, який виключає ген-ініціатор клітинного поділу, в результаті цього припиняється синтез білка-ініціатора клітинного поділу, і поділ клітин припиняється. В свою чергу, ген-репресор I знаходиться під контролем гена-репресора II, який кодує синтез репресора II, а він гальмує ген-репресор I. Надалі компоненти білка-ініціатора клітинного поділу здатні виключати ген-репресор II. Таким чином, система регуляції клітинного поділу працює за принципом зворотнього зв'язку, що забезпечує їй автономність та певну інтенсивність клітинного поділу. «Зворотній зв'язок» в роботі системи генів, які регулюють клітинний поділ, полягає в репресії гена-репресора II компонентами ініціатора клітинного поділу.

При пошкодженні гена-репресора I (вплив радіації або хімічних канцерогенів) білок-репресор I не синтезується, а тому, ген-ініціатор клітинного поділу весь час продукує ініціатор клітинного поділу – в результаті відзначається постійний безмежний поділ пухлинних клітин. Це так званий **мутаційний канцерогенез**.

Деякі канцерогенні фактори, наприклад віруси, можуть створювати стійке порушення нормальної регуляції генома соматичної клітини «господаря» шляхом інтеграції з геном-репресором II цієї клітини. В результаті цього ініціатор клітинного поділу може виключити тільки ген-репресор II «господаря», а на вірусному гені, який інтегрований поруч з геном-репресором II в клітину «господаря», буде продовжуватися синтез репресора II – в кінці-кінців буде відбуватися безмежний поділ пухлинних клітин. Такий **канцерогенез** має назву «**епігеномний**» (геном клітини «господаря» не піддається мутації!).

**II. Промоція** (активація). Трансформовані клітини можуть залишатися у тканині тривалий час в неактивній формі. Додатковий вплив коканцерогенного фактора, який сам не викликає трансформації, але стимулює клітини до розмноження, призводить до того, що пухлинні клітини, які знаходяться у латентному стані, починають розмножуватися, утворюючи пухлинний вузол.

Більшість канцерогенів є повними, тобто такими, які викликають і трансформацію, і активацію. Механізм активації полягає в тому, що при втраті трансформованою клітиною репресора клітинного поділу або пригніченні його, для початку поділу потрібний додатковий стимул.

**III. Прогресія** – стійкі якісні зміни властивостей пухлини в міру її росту переважно у вигляді малігнізації (переродження).

Прогресія пухлини виникає під дією наступних факторів:

1. У первинний канцерогенез, як правило, втягується не одна клітина, а декілька, що сприяє формуванню в пухлині, яка розвивається, декілька субкліній клітин. У пухлині, яка росте, під впливом змінюючих умов (харчування, кровопостачання, іннервація), її росту завжди здійснюється відбір найбільш життєздатних клітин. Певні клітини отримують перевагу. При рості пухлинної тканини в організмі змінюється гормональна регуляція. Можливе утворення антитіл проти клітин, які є в якій-небудь субклінії. В результаті через деякий час перевагу отримує будь-яка субклінія пухлинних клітин, яка на початку складала меншість.

2. Зміна генотипу і фенотипу клітин, яка приводить до прогресії, може бути зв'язана з продовженням дії на геном пухлинних клітин канцерогенного фактора.

3. Спонтанні мутації пухлинних клітин при зниженні в них активності репаративних ферментів.

4. Набуття пухлинними клітинами нових властивостей, пов'язаних із суперінфекцією онкогенними та неонкогенними вірусами, які знаходяться в пухлинних клітинах.

Прогресія приводить до збільшення швидкості росту пухлини. Під час хіміотерапії пухлини спостерігається відбір клітин, стійких до дії лікарських засобів.

У процесі канцерогенезу і прогресії клітини втрачають своє диференціювання, вертаючись до ембріонального стану. Це явище називається анаплазією. Ознаки анаплазії, як зазначалося вище, існують в біохімічних процесах пухлинних клітин, в їх фізико-хімічних властивостях, у будові та функції. Відбувається також метаплазія – перетворення у нові клітинні форми.

Злоякісна пухлина може рости з будь-якої тканини: меланобластома (пігментна пухлина із «родимок»), саркома (із сполучної тканини), карцинома (із залозистої тканини) та ін.

Клінічно розрізняють чотири стадії раку:

- перша стадія – поява раку;
- друга стадія – збільшення лімфовузлів;
- третя стадія – метастазування;
- четверта стадія – ракова кахексія.

Залежно від локалізацій пухлини та її метастазів можуть виникати різноманітні патологічні стани в організмі. Так, пухлини органів кишково-шлункового тракту викликають важкі порушення травлення та харчування. Рак шлунка супроводжується пригніченням секреторної функції цього органа. Крім прямого ураження органів пухлиною та її метастазами, існують й інші шляхи дії злоякісних пухлин на організм. Наприклад, токсичними речовинами, які викликають порушення загального обміну речовин, що часто призводить до глибокого виснаження організму – ракової кахексії. Токсогормон сприяє розвитку анемії шляхом пригнічення еритропоезу, приводить до гіпертрофії надниркових залоз та інволюції тимусу, збільшенню селезінки та печінки.

Особливі зміни в організмі спостерігаються при пухлинах, у яких відбувається безконтрольний синтез гормонів або інших біологічно активних речовин.

При пухлині підшлункової залози відмічається інтенсивний синтез гастрину, який безперервно стимулює шлункову секрецію і приводить до розвитку виразкової хвороби. Аналогічним чином у феохромацитомі секретується адреналін, що приводить до гіпертонічних кризів. Однак і організм у цілому не залишається байдужим до присутності пухлини і впливає на пухлинний процес на всіх його етапах.

### **Загальні принципи лікування**

В онкології використовують три методи лікування: хірургічний, променевий і хіміотерапевтичний.

*Хірургічний* метод є найбільш ефективним на ранніх стадіях пухлинного росту, особливо при доброякісних пухлинах.

*Променева терапія* – головний метод лікування багатьох форм злоякісних новоутворень, оскільки за її допомогою вдається гальмувати ріст і навіть призводити до загибелі молодих клітин, які діляться. Основу механізму лікувальної дії променів на пухлинні клітини складає утворення вільних активних радикалів, перекисів, вторинних радіотоксинів, які

пошкоджують клітинні мембрани, молекули ДНК і РНК, мітохондрії, в результаті чого пухлинна клітина гине за декілька днів.

*Хіміотерапія* включає протипухлинні препарати і гормони. Механізм дії багатьох протипухлинних препаратів полягає в порушенні синтезу нуклеїнових кислот, блокаді ферментів, порушенні біохімічних процесів, що сприяє або затримці мітозів пухлинних клітин (цитостатична дія), або до їх руйнування (цитотоксична дія).

*Біотерапія* – це лікування онкологічних хворих шляхом активації природних захисних механізмів або введення природних полімерних молекул (цитокіни, фактори росту та ін.). Цей напрямок дуже перспективний, тому що на відміну від хіміотерапії, в якій застосовують клітинні отрути, біотерапія використовує природні для організму речовини і активує природні механізми імунного захисту. Цей вид лікування є найбільш патогенетично обґрунтованим.

### **Постановка експерименту.**

#### **Обговорення результатів та формулювання висновків**

**1. Ознайомлення з різноманітними штамами експериментальних пухлин.** Описати музейні препарати пухлин: 1) саркома щурів М-1; 2) Карцинома Броун-Пірс; 3) аденокарцинома Ерліха – асцитна та підшкірна форми; 4) пухлина, індукована 20-метилхолантеном у мишей та щурів; 5) пухлини вірусного походження – фактор молока). Вказати вид тварини, назву штаму пухлини, локалізацію, величину, зовнішній вид, консистенцію.

**2. Мікроскопічне дослідження асцитичної форми аденокарциноми Ерліха:**

1. Мікроскопіювати препарати.
2. Звернути увагу на атипізм поділу клітин, наявність карликових та гігантських клітин.
3. Замалювати препарати.

#### **Обговорення результатів експерименту**

*Асцитна карцинома Ерліха у мишей.* Вихідна пухлина – спонтанний рак молочної залози. Штам існує з 1905 р. Тривалість життя тварини з пухлиною – 7–16 днів. При інтраперитонеальному перещепленні пухлини утворюється асцит. Для цього вводять в черевну порожнину 0,2 мл асцитичної рідини, яка містить багато пухлинних клітин. При підшкірному введенні цієї рідини утворюється пухлина.

*Саркома М-1 у щурів.* Вихідна пухлина – саркома, яка одержана у щура за допомогою канцерогенної речовини 3,4-бензпірену в лабораторії Шабада (1943 р.).

Гістологічний тип пухлини – поліморфноклітинна саркома.

*Карцинома Брауна–Пірс у кроликів.* Вихідна пухлина – спонтанна пухлина у кролика, якому ввели сифілітичний матеріал у мошонку (1916 р.). Гістологічний тип – епітеліальна багатоклітинна мозкоподібна безструк-

турна пухлина. Вона характеризується інтенсивним ростом і схильністю до центрального некрозу. Дуже швидко метастазує. Первинна пухлина іноді розсмоктується, але тварина гине від метастазів у внутрішні органи.

При дослідженні препаратів асцитичної форми аденокарциноми Ерліха у щурів виявлено гігантські та карликові клітини, а також зміни форми клітинних елементів і наявністю явищ гіперхроматозу, збільшенням центросом і апарату Гольджі, невідповідністю між масою цитоплазми та масою збільшеного і багатого на хроматин ядра, великого ядерця, зменшенням кількості мітохондрій та зміною їх структури, наявністю ознак атипового мітозу.

### **Формулювання висновків щодо експерименту**

Під впливом різних канцерогенів розвиваються злоякісні пухлини у експериментальних тварин (щурів, кроликів та мишей), які характеризуються наявністю ознак притаманних цьому виду пухлин, тобто безмежністю поділу клітин, безмежним зростанням, інфільтративним ростом, виразною деструкцією тканин пухлини і оточуючих нормальних тканин, утворенням метастазів та виразністю біологічного атипізму.

### **Завдання для самостійної роботи**

Студенту пропонують 2–3 кейс-завдання з ознаками пухлинного росту. Необхідно визначити ознаки пухлинного росту та вид пухлини. Вміти пояснити механізм виникнення. Розбір помилок з поясненням правильних відповідей.

### **Перелік питань та робіт, що підлягають вивченню:**

1. Визначення терміну «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. Взаємовідносини пухлини і організму.
6. Передпухлинні стани.
7. Роль вітчизняних науковців у розвитку експериментальної онкології.

### **Перелік практичних навичок, якими необхідно оволодіти:**

Визначення за допомогою кейс-завдань ознак пухлинного процесу:

- Механізми порушення поділу клітин.
- Походження мутацій.
- Процеси регуляції тканинного росту.
- Види тканинного росту.
- Біохімічні процеси, порушення яких відбувається при пухлинному рості.
- Чинники, які мають важливе значення в етіології пухлинного росту.

### Ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань

- Жінка 67 років страждає на рак шлунка з метастазами в печінку. Яка особливість пухлинних клітин обумовлює їх здатність до метастазування?
  - Біохімічний атипізм.
  - Швидке зростання.
  - Автономність.
  - Антигенна анаплазія.
  - Інфільтративний ріст.
- У хворого виявлено злоякісне новоутворення язика. Які особливості цієї пухлини, що дозволяють віднести її до злоякісної?
  - Експансивний характер росту.
  - Анаплазія.
  - Позитивний ефект Пастера.
  - Збільшення кількості мітотичних клітин.
  - Інфільтративний характер росту.
- Відсутність в пухлинних клітинах ліміту Хейфліка було відкрито при дослідженні ділення клітин у культурі тканин. Який експериментальний метод вивчення пухлин був застосований?
  - Трансплантація.
  - Індукція радіацією.
  - Експлантація.
  - Індукція хімічними канцерогенами.
  - Індукція вірусами.
- У хворого під час операції виявили пухлину шлунка в первинному вогнищі малігнізації (в межах слизової оболонки). Метастази в лімфатичних вузлах, віддалені метастази відсутні. Який етап розвитку патогенезу пухлини є в даному випадку?
  - Ініціації.
  - Трансформації.
  - Промоції.
  - 
  - Імунного пригнічення пухлини.
- У хворого з лейкозом різко збільшилася кількість бластних клітин у крові, з'явилися лейкемоїдні інфільтрати в печінці. Зазначені зміни зумовлені переходом моноклонової стадії захворювання в поліклонову. Якій стадії канцерогенезу відповідають ці зміни?
  - Прогресії.
  - Ініціації.
  - Трансформації.
  - 
  - Промоції.
  - Латентної
- У хворого хронічним мієлолейкозом виникли ознаки виразково-некротичного стоматиту. При біопсії слизової оболонки виявлені лейкозні клітини. З якою ланкою патогенезу пухлини пов'язане ураження ротової порожнини?
  - Пухлинна прогресія.
  - Мутаційний механізм трансформації.
  - Епігенетичний механізм трансформації.
  - Промоція.
  - Ініціація.
- У хворого під час операції виявили пухлину шлунка з проростанням слизової, підслизової та серозної оболонок. Виявлені метастази в перигастральних лімфовузлах, віддалені метастази відсутні. Визначена 3-тя стадія (T3, N1, M0) розвитку пухлини. Який етап розвитку патогенезу пухлини є в даному випадку?

- А. Пухлинної прогресії. D. Перетворення протоонкогена в онкоген.*  
*В. Промоції. E. Трансформації.*  
*С. Утворення онкобілків.*

**8.** Встановлено, що при розвитку гепатоми в ній часто припиняється синтез жовчних кислот. Про який тип анаплазії це свідчить?

- А. Функціональна. C. Морфологічна. E. Фізико-хімічна.*  
*В. Енергетична. D. Біохімічна.*

**9.** Встановлено, що при розвитку пухлини легень в ній може відбуватися синтез глюкокортикоїдів. Який варіант пухлинної атипії має місце у даному випадку?

- А. Енергетична. C. Морфологічна. E. Фізико-хімічна.*  
*В. Функціональна. D. Біохімічна.*

**10.** Епідеміологічне дослідження поширення пухлин виявило високу коагуляцію розвитку пухлин легенів із тютюнопалінням. З дією якого хімічного канцерогену найбільш ймовірно пов'язано виникнення даного виду патології?

- А. Ортоаміноазотолуол. C. Метилхолантрен. E. Диетилнітрозамін.*  
*В. Афлатоксин. D. 3,4-бензпірен.*

**11.** Чоловік 58 років страждає на рак сечового міхура. В процесі трудової діяльності мав контакт із канцерогенними речовинами. Дія якого із перерахованих нижче канцерогенів найбільш імовірна у даному випадку?

- А. 20-метилхолантрен. D. Диметиламіноазобензол.*  
*В. β-нафтиламін. E. Ортоаміноазотолуол.*  
*С. Бензпірен.*

**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. C. Нирок. E. Легенів.*  
*В. Печінки. D. Сечового міхура.*

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

- А. Пропердину. C. Альфа-фетопротеїну. E. Гамма-глобулінів.*  
*В. Парпротеїнів. D. С-реактивного білка.*

**14.** У хворого зі зляканою пухлиною легенів із часом виявлено новоутворення іншої локалізації. Наслідком якого процесу буде це явище?

- А. Експансивного росту. C. Метастазування. E. Метаплазії.*  
*В. Інфільтративного росту. D. Анаплазії.*

**15.** Хворий звернувся зі скаргами на болі ниючого характеру на верхньому піднебінні, утруднене ковтання. Останнім часом з'явилася загальна слабкість, втрата у масі. При обстеженні було діагностовано рак слизової оболонки рота з метастазами в лімфовузлі. Який механізм розвитку кахексії у даного хворого?

- A. *Порушення шлункової секреції.*
- B. *Порушення трофічної функції нервової системи.*
- C. *Порушення функції ендокринної системи.*
- D. *Посилення глюконеогенезу.*
- E. *Зниження пластичних і енергетичних резервів.*

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

- A. *Збільшення природних кілерів (NK-клітин).*
- B. *Високодозова імунологічна толерантність.*
- C. *Збільшення активності лізосомальних ферментів.*
- D. *Спрощення антигенного складу тканин.*
- E. *Низькодозова імунологічна толерантність.*

**Еталони правильних відповідей на ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань**

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
E	E	C	C	A	A	A	A	B	D	B	D	C	C	E	A

### **Рекомендації щодо оформлення результатів роботи**

1. Письмова відповідь на тестові завдання (початковий рівень знань).
2. Результати експерименту оформляють у вигляді протоколу проведення експерименту з визначенням відповідних висновків.
3. СРС. Протокол аналізу кейс завдань з ознаками пухлинного росту.
4. Протокол рішення ситуаційних завдань з поясненням правильних відповідей.

### **Література**

#### **Основна**

1. Патолофізіологія : підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін. ; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 6-те вид., виправл. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 752 с.
2. Атаман О.В. Патолофізіологія : в 2 т. Т. 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Вінниця : Нова Книга, 2012. 592 с.
3. Атаман О.В. Патолофізіологія : підручник: в 2 т. Т. 2. Патолофізіологія органів і систем. Вид. 2-ге, стер. Вінниця : Нова Книга, 2017. 448 с.
4. Патолофізіологія / за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 4-те вид., переробл. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. 752 с.
5. Сімеонова Н.В. Pathophysiology = Патолофізіологія ; за наук. ред. В.А. Міхньова. Київ : ВСВ «Медицина», 2010. 544 с.
6. General and Clinical Pathophysiology / ed. by A.V. Kubyshkin. Vinnitsia : Nova Knyha Publishers, 2011. 656 p.

#### **Допоміжна**

7. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. Robbins Pathology basis of disease. 8th ed. Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2010. 1450 p.
8. Атаман О.В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навч. посіб. Вид. 3-тє, доп. та перероб. Вінниця : Нова Книга, 2010. 547 с.

## 10. ГІПОКСІЯ

**Кількість годин:** 2 академічні години.

**Обґрунтування теми.** Кисневе голодування, або гіпоксія – типовий патологічний процес, який виникає при різних захворюваннях та значною мірою впливає на їх розвиток і завершення. Життя будь-якої людини від народження та до смерті супроводжується явищами гіпоксії, саме тому дослідження гіпоксичних станів привертає на себе увагу багатьох дослідників.

Внаслідок того, що кисневе голодування супроводжує перебіг багатьох захворювань, то в комплексі патогенетичної терапії обов'язково необхідно застосовувати антигіпоксичні засоби, а це своєю чергою вимагає знань основних зовнішніх проявів кисневого голодування, сутності процесів, які лежать в основі гіпоксії, механізмів їх виникнення та перебігу.

**Мета заняття:**

**Загальна** – вміти охарактеризувати гіпоксію як типовий патологічний процес, оцінити 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.

**Конкретно:**

*Знати:*

1. Визначення термінів «гіпоксія», «гіпоксемія», вміння класифікувати кисневе голодування за етіологією та патогенезу.

2. 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.

*Вміти:*

1. Експериментально моделювати кисневе голодування та обґрунтовувати свої висновки.

2. Пояснити загальні механізми виникнення кисневого голодування, патогенетичні і захисно-приспосувальні реакції організму при гіпоксії.

3. Визначити основні показники легеневої вентиляції залежно від змін газового складу крові.

4. Оцінювати дані результатів дослідження частоти дихання і результатів спектрометричного аналізу крові на вміст метгемоглобіну.

**Практичні навички:**

1. Визначення газового складу та рН крові та встановлення виду гіпоксії:

- гіпоксична;
- дихальна;
- гемічна;
- циркуляторна;
- тканинна;

- субстратна;
- перевантажувальна гіпоксія;
- змішана.

### Графологічна структура теми «Гіпоксія» додається.

#### Матеріальне та методичне забезпечення теми:

1. Лекції.
2. Методичні вказівки для викладачів.
3. Методичні вказівки для студентів.
4. Набір тестових завдань для визначення базового рівня знань.
5. Набір ситуаційних завдань для визначення заключного рівня знань.
6. Набір завдань «КРОК-1».
7. Набір схем і таблиць (презентація).
8. Набір кейс-завдань та аналізів газового складу та рН крові.
9. Відеофільми.
10. Для експерименту (експериментальні тварини – білі миші; приладдя – скляні банки ємністю 200мл, кристалізатор для суміші води з льодом, термометр, штативи, лід, вода, пластилін).

#### Орієнтована карта роботи студентів за темою «Гіпоксія»

№ з/п	Етап заняття	Навчальний час, хв	Навчальне забезпечення		Місце проведення заняття
			Засоби навчання	Оснащення	
1	Визначення початкового рівня знань	10	Письмова відповідь на тестові завдання	Тестові завдання	Навчальна кімната
2	Розбір теоретичного матеріалу	35	Розбір теоретичного матеріалу на основі контрольних питань теми, ситуаційних завдань «КРОК-1»	Контрольні питання теми, завдання «КРОК-1», ситуаційні завдання	
3	Практична частина (проведення експерименту)	30	Введення і підготовка до постановки експерименту. Постановка експерименту. Обговорення результатів експерименту та формулювання висновків	Білі миші; скляні банки ємністю 200 мл, кристалізатор для суміші води з льодом, термометр, штативи, лід, вода, пластилін	
4	Визначення заключного рівня знань і умінь. Підбиття підсумків	15	Визначення вихідного рівня сформованості знань і умінь	Завдання «КРОК-1», ситуаційні завдання	

Гіпоксія (**кисневе голодування**) – типовий патофізіологічний процес, який виникає внаслідок недостатнього постачання тканин киснем або порушення використання його тканинами.

#### Класифікації гіпоксій

1. За етіологією:
  - a) гіпоксична (екзогенна);
  - b) дихальна (респіраторна);

- в) серцево-судинна (циркуляторна);
- г) кров'яна (гемічна);
- д) тканинна (гістотоксична).

2. За темпами розвитку та тривалістю:

- а) блискавична;
- б) гостра;
- в) підгостра;
- г) хронічна.

3. За розповсюдженням процесу:

- а) загальна;
- б) місцева.

### **Види гіпоксії**

Залежно від причин розрізняють гіпоксію, яка викликана зменшенням парціального тиску кисню у повітрі, яке вдихається, і гіпоксію, яка зумовлена патологічними процесами в організмі.

Гіпоксія, викликана зменшенням парціального тиску кисню у повітрі, яке вдихається, називається **гіпоксичною**, або **екзогенною**. Вона може виникати при стратосферних польотах у негерметизованій кабіні і при відсутності (або пошкодженні) кисневого живлення, при прориві рудникового газу в штрек шахти і витісненні ним повітря; при порушенні подання кисню в скафандр водолаза; при потраплянні неадаптованої людини на високогір'я та в деяких інших подібних ситуаціях. Виділяють дві нозологічні форми екзогенної гіпоксії: висотної і гірську хвороби.

Гіпоксію, зумовлену патологічними процесами в організмі, поділяються на дихальну, кров'яну, циркуляторну та тканинну (І.Р. Петров, 1949).

**Дихальна**, або респіраторна, гіпоксія виникає при захворюваннях легень внаслідок порушення зовнішнього дихання, при якому страждає оксигенація артеріальної крові, при порушеннях функції дихального центру – при деяких отруєннях, інфекційних процесах – при зниженні альвеолярної вентиляції, кровопостачання легенів або дифузії газів.

**Кров'яну**, або гемічну, гіпоксію викликають гострі та хронічні кровотечі, анемії, отруєння окисом вуглецю і нітридами. Гемічна гіпоксія поділяється на анемічну і гіпоксію внаслідок інактивації гемоглобіну.

У патологічних умовах можливе утворення таких сполук гемоглобіну, які не можуть виконувати дихальну функцію. Такими є карбоксигемоглобін – сполука гемоглобіну з окисом вуглецю (СО). Спорідненість гемоглобіну з СО в 300 разів вище, ніж з киснем: отруєння настає при дуже малих концентраціях СО в повітрі. При цьому інактивується не тільки гемоглобін, а й залізозмісні ферменти. Часткова заміна гемоглобіну на карбоксигемоглобін не тільки зменшує його кількість, здатну переносити кисень, а й ускладнює дисоціацію гемоглобіну, який залишається, та віддавання кисню тканинам. Крива дисоціації оксигемоглобіну зміщується вліво. Тому інактивація 50 % гемоглобіну при перетворенні його в карбоксигемоглобін

супроводжується більш важкою гіпоксією, ніж нестача 50 % гемоглобіну при анемії. При отруєнні CO не відбувається рефлекторної стимуляції дихання, тому що парціальний тиск кисню в крові залишається незмінним. Спорідненість CO з гемоглобіном зменшується при підвищенні температури і під дією світла, а також при збільшенні концентрації CO<sub>2</sub> в крові. Це стало причиною використання карбогену для лікування людей, які отруїлися окисом вуглецю. При отруєнні нітритами, аніліном утворюється метгемоглобін, який відрізняється від гемоглобіну і оксигемоглобіну наявністю у складі гема тривалентного заліза, і він так само, як карбокси-гемоглобін, не здатний до перенесення кисню.

До метгемоглобіноутворювачів належать:

- нітросполуки (окиси азоту, неорганічні нітрати і нітрити, органічні нітросполуки);
- аміносполуки – анілін і його похідні у складі чорнила, гідроксаламін, фенілгідазин та ін.;
- барвники, наприклад метиленовий синій;
- окисники – бертолетова сіль, перманганат калію, червона кров'яна сіль та ін.;
- лікарські препарати – новокаїн, аспірин, фенацетин, сульфаніламід, ПАСК та ін.

Метгемоглобіноутворювачі можуть діяти безпосередньо пригнічуючи тканинне дихання, розмежування окиснення і фосфорилування. Утворення метгемоглобіну полегшується при зменшенні активності метгемоглобін-редуктази в еритроцитах, а також при наявності в них гемоглобіну M.

Утворення метгемоглобіну не лише зменшує кисневий вміст крові, але й різко зменшує здатність оксигемоглобіну, який залишився, віддавати кисень тканинам. Внаслідок цього артеріальна дисоціація оксигемоглобіну зрушується вліво. Таким чином, є значна подібність механізмів розвитку гіпоксії при отруєнні CO і метгемоглобіноутворювачами. Ознаки гіпоксії виявляються при перетворенні в метгемоглобін 20–50 % гемоглобіну. Перетворення в метгемоглобін 75 % гемоглобіну стає смертельним.

При метгемоглобінемії відбувається спонтанна деметгемоглобінізація завдяки активації редуктазної системи еритроцитів і накопиченню кислих продуктів. Цей процес прискорюється при дії аскорбінової кислоти і глутатіону.

При тяжкому отруєнні CO і метгемоглобіноутворювачами лікувального ефекту можна досягти обмінним переливанням крові, гіпербаричною оксигенацією і вдиханням чистого кисню.

**Циркуляторна** гіпоксія виникає при захворюванні серця і кров'яних судин і зумовлена, в основному, зменшенням хвилинного об'єму серця і сповільненням течії крові. При судинній недостатності (шок, колапс) причиною недостатнього доступу кисню до тканин є зменшення об'єму циркулюючої крові. Це відбувається при застійній ішемії, а при ішемічній – порушення периферійного кровообігу в органі або тканині.

**Тканинна**, або гістотоксична, гіпоксія – це порушення в системі утилізації кисню, викликане деякими отрутами, авітамінозами і деякими видами гормональної недостатності. При цьому виді гіпоксії страждає біологічне окиснення на тлі достатнього постачання тканинам кисню.

Причинами тканинної гіпоксії є: інактивація дихальних ферментів (цитохромоксидази під дією ціанідів, клітинних дегідрогеназ під дією ефіру, уретану, алкоголю, барбітуратів та інших речовин); порушення синтезу дихальних ферментів при дефіциті вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, пантотенової кислоти, зменшення процесів окиснення і фосфорилування при дії розмежувальних факторів (отруєнні нітратами, мікробними токсинами, тироїдними гормонами та ін.); порушення мітохондрій іонізуючою радіацією, продуктами перекисного окиснення ліпідів, токсично діючими метаболітами при уремії, кахексії, важких інфекціях. Гістотоксична гіпоксія може розвиватися також при отруєнні ендотоксинами.

При тканинній гіпоксії, зумовленій розмежуванням процесів окиснення і фосфорилування, потреба в кисні у тканин може зростати, однак переважна кількість утвореної енергії розсіюється у вигляді теплоти і не може використовуватися для потреб клітини. Синтез макроенергетичних сполук зменшений і не покриває потреб тканин; вони знаходяться в такому стані, як при кисневій недостатності. Напруження кисню і відсоток оксигемоглобіну в артеріальній крові нормальні, а у венозній – підвищені. Артеріо-венозна різниця вмісту кисню зменшується внаслідок зменшення утилізації кисню тканинами; ціаноз не розвивається.

**Змішана** гіпоксія характеризується одночасним порушенням функцій двох або трьох органів, які забезпечують постачання кисню тканинам. Наприклад, при травматичному шоці одночасно із зменшенням об'єму циркулюючої крові (циркуляторна гіпоксія) дихання стає частішим і поверхневим (дихальна гіпоксія), внаслідок чого порушується газообмін в альвеолах. Якщо при шоці поряд із травмою є втрата крові, виникає кров'яна гіпоксія. Гіпоксія навантаження розвивається на тлі достатнього або навіть підвищеного забезпечення тканин киснем. Однак підвищене функціонування органа і значно збільшена потреба в кисні можуть призвести до неадекватного кисневого забезпечення і розвитку метаболічних порушень, характерних для справжньої кисневої недостатності. Прикладом можуть бути надмірні навантаження в спорті, інтенсивна праця.

Гостра гіпоксія виникає надзвичайно швидко і може бути викликана вдиханням таких фізіологічно інертних газів, як азот, метан, гелій. Експериментальні тварини під час дихання цими газами гинуть через 45–80 с, якщо не поновлюється постачання кисню.

Хронічна гіпоксія виникає при захворюваннях крові, серцевій і дихальній недостатності, після тривалого перебування високо в горах під впливом неодноразового перебування в умовах недостатнього постачання кисню.

### **Компенсаторно-приспосувальні механізми при гіпоксії**

Збільшення легеневої вентиляції відбувається внаслідок рефлекторного збудження дихального центру імпульсами з хеморецепторів судинного русла, головним чином синокаротидною і аортальною зонами, які, як правило, реагують на зміни хімічного складу і, в першу чергу, на накопичення вуглекислоти та іонів водню.

При гіпоксії також спостерігається **мобілізація функції системи кровообігу**, яка спрямована на посилення доставки кисню тканинам (гіперфункція серця, збільшення швидкості кровообігу, розкривання нефункціонуючих капілярних судин). Не менш важливою характеристикою кровообігу в умовах гіпоксії є перерозподіл крові в бік переважно кровозабезпечення життєво важливих органів і підтримки оптимального кровообігу в легенях, серці, головному мозку внаслідок зменшення кровообігу шкіри, селезінки, м'язів, кишок, які за даних умов є депо крові. Підвищення кількості еритроцитів і гемоглобіну збільшує кисневу ємність крові. Викид крові із депо може забезпечити екстремальне, але довготривале пристосування до гіпоксії.

При більш тривалій гіпоксії **посилюється еритропоез** у кістковому мозку, про що свідчить поява ретикулоцитів у крові, збільшення кількості мітозів у нормобластах і гіперплазія кісткового мозку. Стимуляторами еритропоезу при гіпоксії стають еритропоетини. Вони стимулюють проліферацію клітин еритробластичного ряду кісткового мозку.

**Зміни кривої дисоціації оксигемоглобіну.** При гіпоксії підвищується здатність молекули гемоглобіну приєднувати кисень у легенях і віддавати його тканинам. Зсув кривої дисоціації в області верхньої інфлексії вліво свідчить про підвищення здатності Hb вбирати кисень при більш низькому парціальному тиску його в повітрі, що вдихається.

Зміщення вправо в ділянці нижньої інфлексії вказує на зменшення спорідненості Hb з киснем при низьких значеннях  $pO_2$ , тобто в тканинах. При цьому тканини можуть отримувати більше кисню з крові.

**Механізми довготривалої адаптації до гіпоксії.** В системах, відповідальних за транспорт кисню, розвиваються явища гіпертрофії і гіперплазії. Збільшується маса дихальних м'язів, легневих альвеол, міокарда, нейронів дихального центру; посилюється кровозабезпечення цих органів внаслідок збільшення кількості функціонуючих капілярних судин і їх гіпертрофії (збільшення діаметра і довжини). Гіперплазію кісткового мозку також можна розглядати як пластичне забезпечення гіперфункції системи крові.

#### **Адаптаційні зміни в системі утилізації кисню:**

- посилення здатності тканинних ферментів утилізувати кисень, підтримувати достатньо високий рівень окиснювальних процесів і здійснювати всупереч гіпоксемії нормальний синтез АТФ;

- більш ефективне використання енергії окиснювальних процесів (так, у тканині головного мозку встановлено підвищення інтенсивності окислювального фосфорилування внаслідок великого сполучення цього процесу з окисненням);

- посилення процесів безкисневого визволення енергії за допомогою гліколізу (останній активується продуктами розпаду АТФ і вивільненням інгібуючого впливу АТФ на головні ферменти гліколізу).

### **Патологічні зміни при гіпоксії**

Порушення, які характерні для гіпоксії, виникають при недостатності кисню або виснаженні пристосувальних механізмів, які не перекривають гіпоксії; розвивається киснева недостатність.

Нестача кисню в організмі призводить до порушення обміну речовин та накопичення продуктів неповного окиснення (молочна кислота, ацетон, оцтова та  $\beta$ -гідромасляна кислота), що спричинює розвиток метаболічного ацидозу. Поява продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – один з найважливіших факторів гіпоксичного ушкодження клітин.

Накопичуються проміжні продукти білкового обміну: збільшується вміст аміаку, знижується вміст глутаміну, порушується обмін фосфопро-теїдів і фосфоліпідів, установлюється негативний азотистий баланс, знижуються синтетичні процеси. Порушується обмін електролітів: знижується кількість внутрішньоклітинного калію, накопичуються іони кальцію. Спостерігається порушення синтезу медіаторів нервової системи.

Внаслідок біохімічних порушень виникають структурні зміни у клітині: зменшення рН у кислий бік призводить до ушкодження мембрани лізосом із виходом активних протеолітичних ферментів, які руйнують клітинні структури, зокрема мітохондрії, ядра.

### **Порушення в органах та системах**

Першими ознаками кисневого голодування організму є порушення нервової діяльності: виникає ейфорія, яка характеризується емоційним та руховим збудженням, неадекватністю поведінки. При тривалій гіпоксії розвивається гальмування, порушується рефлекторна діяльність, регуляція дихання і кровообігу. Втрата свідомості і судоми є складними симптомами тяжкого перебігу гіпоксії.

За чутливістю до кисневого голодування на другому місці – серцевий м'яз. Порушення збудливості, провідності, скорочення міокарда проявляються аритмією та тахікардією. Зменшення тону судин, недостатність серця внаслідок порушення судинорухового центру призводять до загальних порушень кровообігу і гіпотензії.

Порушення зовнішнього дихання полягає в розладі легеневої вентиляції, спостерігається періодичне дихання Чейн-Стокса. Особливе значення має розвиток застійних явищ у легенях, при цьому потовщується альвео-

лярно-капілярна мембрана, розвивається фіброзна тканина, погіршується дифузія кисню.

З боку інших систем спостерігається зниження секреції та рухової діяльності шлунка, кишок, підшлункової залози; первинна поліурія змінюється порушенням фільтрації нирок; у важких випадках порушується терморегуляція, внаслідок чого знижується температура тіла. Кора надниркових залоз характеризується виснаженням функції.

### **Загальні принципи корекції і профілактики гіпоксії**

Усунення або зниження вираженості гіпоксичних станів базується на декількох принципах: етіотропному, патогенетичному і симптоматичному.

**I. Етіотропний принцип.** Етіотропне лікування включає заходи, скеровані на ліквідацію або зниження ступеня або тривалості дії на організм причини гіпоксії. Терапія здійснюється при неодмінному врахуванні типу гіпоксії.

При **гіпоксії екзогенного типу** необхідно нормалізувати вміст кисню у повітрі, що вдихає людина.

**За умов розвитку гіпобаричної гіпоксії проводять** відновлення оптимального парціального тиску кисню у вдихуваній газовій суміші (наприклад, при розгерметизації літальних апаратів, індивідуальних скафандрів, дихальних приладів і т.п.) та нормального барометричного тиску і як наслідок парціального тиску кисню в повітрі. Це досягається шляхом зниження висоти польоту, відновлення герметичності літальних апаратів і необхідних умов подачі повітря для дихання в скафандрі, індивідуальному дихальному приладі або кабіні апарату.

**При нормобаричній гіпоксії здійснюють** нормалізацію вмісту кисню у вдихуваному повітрі шляхом інтенсивного провітрювання приміщення або подачі в нього повітря з нормальним вмістом кисню; додають у вдихуване повітря з нормальним вмістом кисню малі кількості вуглекислого газу. Оптимальним вважається підвищення парціального вмісту  $\text{CO}_2$  до 3–7 %. Ці заходи забезпечують стимуляцію інспіраторних нейронів дихального центру і активацію дихання; розширення артеріол мозку і серця, що сприяє нормалізації газообміну в них, доставки субстратів, відтоку  $\text{CO}_2$  і продуктів метаболізму, зменшення ступеня гіперкапнії і її патогенних наслідків: порушень кровопостачання мозку, міокарда і деяких інших органів, розладів вищої нервової діяльності, дихального ацидозу та ін.

При **ендогенних типах гіпоксії** необхідно проводити в першу чергу лікування основного захворювання або патологічного процесу, що призвів до гіпоксії та забезпечувати організм оптимальним вмістом кисню у вдихуваному повітрі. Це досягається шляхом дихання газовими сумішами, збагаченими киснем, при нормальному або підвищеному тиску (нормобарична і гіпобарична оксигенотерапія відповідно). Вказані заходи забезпечують збільшення парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі, альвеолах і відповідно його напругу в крові.

Гіпероксигенотерапію використовують для лікування гіпоксичних станів при легенево-серцевій недостатності, газовій емболії судин, отруєнням чадним газом, ціанідами та ін. При цьому важливо знати можливі реакції і наслідки, що розвиваються в умовах гіпероксигенації.

Реакції організму на гіпероксигенацію:

- Нормалізація (або тенденція до неї) об'єму альвеолярної вентиляції, в основному внаслідок зниження частоти дихання.

- Оптимізація серцевого викиду у зв'язку із зменшенням частоти скорочень серця.

- Зменшення об'єму циркулюючої крові в результаті редування крові.

Внаслідок цих реакцій усувається гіпоксія та її патогенні ефекти. Це досягається своєчасно і адекватно проведеною оксигенотерапією, а також іншими лікувальними заходами. Крім того, при гіпероксигенації можуть виникати патогенні реакції, погіршення гіпоксичного стану і розлади життєдіяльності організму.

В патогенезі токсичної дії надлишку кисню лежать наступні механізми:

- Утворення надлишку активних форм кисню і їх пряма ушкоджуюча дія на мембрани клітин, ферменти, нуклеїнові кислоти, білки та їх сполуки з іншими речовинами.

- Надмірна, неконтрольована активація вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів та інших органічних сполук.

- Пряме і опосередковане пригнічення тканинного дихання, що посилює порушення енергозабезпечення клітин.

**Токсична дія надлишку кисню** проявляється трьома варіантами патологічних станів:

- 1. Судомним.** Причиною є переважне пошкодження головного і спинного мозку, що зумовлює надмірне збудження нейронів ряду нервових центрів, а також мотонейронів.

- 2. Гіповентиляційним** (характеризується дихальною недостатністю). Причини: ателектази в легенях, зниження проникності аерогематичного бар'єра, набряк легень.

- 3. Загальнотоксичним.** Полягає в розвитку поліорганної недостатності, що іноді спостерігається при відсутності на ранньому етапі судом і вираженої дихальної недостатності. Якщо гіпоксія продовжується, то у пацієнта з'являються судоми і ознаки асфіксії. Усунення кисневого отруєння досягається шляхом переходу на дихання повітрям з нормальним вмістом кисню.

**II. Патогенетичний принцип.** Патогенетична терапія базується на розриві ланцюгів патогенезу гіпоксичного стану або усуненні його ключових ланок. З цією метою застосовують антиоксиданти – засоби, що пригнічують вільнорадикальне окиснення мембранних ліпідів, яке відіграє істотну роль в гіпоксичному пошкодженні тканин, і антигіпоксанти, що сприятливо впливають безпосередньо на процеси біологічного окиснення.

Патогенетичне лікування включає:

- ліквідацію або зниження ступеня ацидозу в організмі;
- зменшення вираженості дисбалансу іонів в клітинах, міжклітинній рідині, крові;
- запобігання або зниження ступеня пошкодження клітинних мембран;
- профілактику або зменшення вираженості альтерації ферментів в клітинах і біологічних рідинах;
- зниження витрати енергії макроергічних сполук завдяки обмеженню інтенсивності життєдіяльності організму.

Зараз виявлено понад 150 речовин, які мають антигіпоксичні властивості, але різні за спрямованістю біологічної дії (аміназин, апресин, індерал, барбаміл, дигоксин, анаболічні стероїди, різні препарати з лікарських рослин, вітаміни та інші фармакологічні засоби).

Всі протигіпоксичні препарати поділяють на такі групи:

– засоби, які покращують постачання кисню до тканин організму або внаслідок збільшення легеневої вентиляції, об'ємної швидкості кровотоку, кількості ретикулоцитів, еритроцитів і гемоглобіну в периферичній крові, або внаслідок підвищення дисоціації оксигемоглобіну;

– речовини, які підвищують стійкість тканин організму до кисневої недостатності шляхом зменшення витрати енергетичних ресурсів;

– сполуки, які сприяють утворенню енергії, тобто призводять до корекції порушеного тканинного дихання, біологічного окиснення, окиснювального фосфорилування і підвищують активність глікогенолізу;

– препарати, які нейтралізують продукти декомпенсованого метаболічного ацидозу, нормалізують обмін електrolітів і функцію клітинних мембран.

**III. Симптоматичний принцип.** Симптоматична терапія базується на усуненні або попередженні симптомів, що погіршують стан пацієнта. Для усунення вказаних та інших симптомів застосовують анестетики, анальгетики, транквілізатори, кардіо- і вазотропні та інші медикаменти.

**Основні принципи профілактики гіпоксії:**

• стійкість до гіпоксії при необхідності роботи в умовах високогір'я, у замкнутих приміщеннях та інших спеціальних умовах може бути підвищена спеціальними тренуваннями (наприклад, в барокамері);

• стійкість до *гіпоксії* може бути підвищена в умовах гірського клімату завдяки ступеневій адаптації до умов високогір'я, призначенню адаптогенів, антигіпоксантів та інших засобів, які підвищують стійкість організму до екстремальних умов високогір'я;

• дотримання техніки безпеки під час роботи в замкнутих приміщеннях, літальних космічних апаратах;

• контроль за вмістом нітритів, ціанідів в продуктах харчування.

## **Постановка експерименту.**

### **Обговорення результатів та формулювання висновків**

#### **1. Моделювання впливу гіпотермії на чутливість організму до кисневого голодування:**

1. Взяти двох мишей та розмістити їх в окремі банки (доступ повітря вільний). Банку № 1 помістити в суміш води з льодом (температура 3–4 °С), а банку № 2 залишити при кімнатній температурі.

2. Через 15 хв вивчити початковий стан обох тварин: поведінку, реакцію на звук, колір шкірних покривів, частоту дихання.

3. Потім одночасно герметизувати обидві банки.

4. Спостереження вести до загибелі тварин.

5. Результати записувати в таблицю кожні 2–3 хв.

#### **Обговорення результатів експерименту**

- Під впливом зазначених чинників у щурів спостерігали збільшення хвилинного об'єму серця внаслідок тахікардії і зростання систолічного об'єму, підвищення артеріального тиску, а також почастищення і поглиблення дихання. Гіпервентиляція альвеол обумовлює розвиток гіпокапнії, яка підвищує спорідненість гемоглобіну до кисню та прискорює оксигенацію притікаючої до легень крові. Збільшення маси циркулюючої крові за рахунок випорожнення кров'яних депо та прискореного вимивання еритроцитів з кісткового мозку; завдяки цьому підвищується киснева ємність крові.

- Пристосувальні реакції на рівні клітин, які відчують кисневе голодування та фансин і виражаються в підвищенні спорідненості процесів окислення та фосфорилування і в активації гліколізу, завдяки якому можуть задовольнятися протягом деякого часу енергетичні потреби клітин.

- При підсиленні гліколізу в тканинах накопичується молочна кислота, розвивається ацидоз, який прискорює дисоціацію оксигемоглобіну в капілярах.

- При недостатньому потраплянні в клітини кисню підсилюється процес анаеробного гліколізу. Під дією гіпоксії підвищується проникність капілярів мозку, що приводить до його набряку. Вже через 3–4 хв після припинення доставки до міокарда кисню серце втрачає здатність створювати артеріальний тиск, необхідний для підтримки кровотоку в мозку внаслідок чого в ньому виникають незворотні зміни, що може стати причиною загибелі організму.

#### **Формулювання висновків щодо експерименту**

Під впливом гіпоксії розвивається як адаптивні, так і патогенні реакції, які призводять до незворотного пошкодження органів, в основі якого лежить порушення обміну речовин, яке своєю чергою пов'язане зі зниженим або повним припиненням утворення макроергічних фосфорних сполук, яке обмежує здатність клітин виконувати нормальні функції та підтримувати стан внутрішнього гомеостазу.

### **Завдання для самостійної роботи»**

Студенту пропонують 2–3 кейси та аналізи з показниками газового складу і рН крові. Необхідно визначити вид гіпоксії. Вміти пояснити механізм виникнення. Розбір помилок з поясненням правильних відповідей.

#### **Перелік питань та робіт, що підлягають вивченню:**

1. Визначення термінів «гіпоксемія», «гіпоксія».
2. Класифікація кисневого голодування за етіологією та патогенезом.
3. Сутність та 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.

#### **Перелік практичних навичок, якими необхідно оволодіти:**

Визначення газового складу та рН крові та встановлення виду гіпоксії:

- гіпоксична;
- дихальна;
- гемічна;
- циркуляторна;
- тканинна;
- субстратна;
- перевантажувальна;
- змішана.

#### **Ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань**

1. При підйомі на висоту в барокамері в паціюка з'явилося часте дихання, тахікардія, зниження напруги рО<sub>2</sub> у крові. Яка форма гіпоксії має місце в даному випадку?

- A. Гіпоксична.                      C. Циркуляторна.                      E. Дихальна.  
B. Гемічна.                              D. Тканинна.*

2. Лікар-дослідник у складі альпіністської експедиції піднявся на висоту 5 000 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 в даному випадку?

- A. Циркуляторна.                      C. Застійна.                              E. Тканинна.  
B. Гіпоксична.                              D. Гемічна.*

3. У альпіністів, які здійснювали підйом на вершину, з'явився головний біль, затьмарення свідомості, задишка. Який вид гіпоксії виник у альпіністів?

- A. Гемічна.                              C. Циркуляторна.                      E. Змішана.  
B. Гіпоксична.                              D. Тканинна.*

4. Для моделювання виразки шлунка тварині ввели в гастральну артерію атофан, який викликає її склерозування. Який механізм ушкодження слизової оболонки шлунка буде провідним у даному експерименті?
- A. Гіпоксичний. D. Дисрегуляторний.*  
*B. Нейродистрофічний. E. Нейрогуморальний.*  
*C. Механічний.*
5. Чоловік 36 років скаржиться на кашель з виділенням мокротиння, задишку, головний біль, загальну слабкість. Захворів після сильного переохолодження. При огляді: шкіра бліда, температура тіла 38 °С. Пульс – 91/хв, АТ – 125/60 мм рт. ст. В аналізі крові – нейтрофільний лейкоцитоз. Встановлений діагноз: вогнищева пневмонія. Який тип гіпоксії має місце в хворого?
- A. Гемічна. C. Дихальна.*  
*B. Тканинна. D. Циркуляторна застійна. E. Циркуляторна ішемічна.*
6. У хворого під час нападу бронхіальної астми при визначенні рСО<sub>2</sub> в крові виявлено наявність гіперкапнії, при визначенні РО<sub>2</sub> – гіпоксемії. Який вид гіпоксії спостерігається в даному випадку?
- A. Гемічна. C. Дихальна. E. Гістотоксична.*  
*B. Циркуляторна. D. Тканинна.*
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 має місце в хворого?
- A. Дихальна (респіраторна). C. Гемічна. E. Гіпоксична.*  
*B. Циркуляторна. D. Тканинна.*
8. Чоловік 65 років страждає хронічною серцевою недостатністю за лівошлуночковим типом. Об'єктивно: ціаноз, задишка, кашель з мокротою, періодичні напади задухи. Який тип гіпоксії первинно виник у хворого?
- A. Циркуляторна застійна. D. Дихальна.*  
*B. Циркуляторна ішемічна. E. Гемічна.*  
*C. Тканинна.*
9. Хворий лежить в лікарні з діагнозом «хронічна серцева недостатність». Об'єктивно: шкіра й слизові мають ціанотичний відтінок, тахікардія, тахіпное. Який вид гіпоксії в хворого?
- A. Анемічна. C. Гіпоксична. E. Циркуляторна.*  
*B. Токсична. D. Тканинна.*
10. Чоловік приблизно 50 років винесений в несвідомому стані з закритого приміщення, заповненого димом від пожежі. Який вид гіпоксії виник у постраждалого?
- A. Дихальна. C. Тканинна. E. Гемічна.*  
*B. Гіпоксична. D. Циркуляторна.*

11. Хвора 23 років скаржиться на виражену слабкість, сонливість, потемніння в очах, запаморочення, зміну смаку. В анамнезі – менорагії. Аналіз крові: Ер –  $2,8 \times 10^{12}/л$ , Нб – 70 г/л, ЦП – 0,75. Яка гіпоксія, імовірноше, призвела до розвитку виявлених симптомів у хворой?

- A. Гемічна. C. Тканинна. E. Змішана.  
B. Циркуляторна. D. Респіраторна.

12. До дільничного лікаря звернувся чоловік зі скаргами на нездужання. В аналізі крові: еритроцити –  $3 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін – 70 г/л, кольоровий показник – 0,7. Який вид гіпоксії в хворого?

- A. Кров'яна. C. Серцево-судинна. E. Тканинна.  
B. Дихальна. D. Гіпоксична.

13. У пацієнта, який знаходиться на лікуванні з приводу анемії, була виявлена гіпоксія. До якого типу вона належить?

- A. Дихальна. C. Тканинна. E. Змішана.  
B. Циркуляторна. D. Гемічна.

14. Робочий комунальної служби спустився в каналізаційний колодязь без засобів захисту та через деякий час втратив свідомість. Лікарями швидкої допомоги діагностовано отруєння сірководнем. Який вид гіпоксії при цьому розвинувся?

- A. Перенавантаження. C. Тканинна. E. Респіраторна.  
B. Гемічна. D. Циркуляторна.

15. Хвора 55 років, тривалий час приймає барбітурати, що є сприятливим фактором для розвитку кров'яної гіпоксії. Ознака якої патологічної форми гемоглобіну може призвести до розвитку кров'яної гіпоксії у цьому випадку?

- A. Сульфгемоглобін. D. F-гемоглобін.  
B. Карбоксигемоглобін. E. S-гемоглобін.  
C. Метгемоглобін.

16. Після аварії на хімічному виробництві сталося 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?

- A. Збільшення утворення метгемоглобіну.  
B. Зниження функції флавінових ферментів.  
C. Утворення карбоксигемоглобіну.  
D. Інактивація цитохромоксидази.  
E. Пригнічення дегідрогенази.

17. У хворого внаслідок отруєння бертолетовою сіллю розвинулася гемічна гіпоксія. Утворення якої речовини відіграє роль в патогенезі цієї гіпоксії?

- A. Оксиду азоту. D. Карбоксигемоглобіну.  
B. Сульфгемоглобіну. E. Метгемоглобіну.  
C. Карбгемоглобіну.

18. В приймальне відділення поступила дитина 1,5 років з ознаками отруєння нітратами: стійкий ціаноз, задишка, судоми. Яка форма гемоглобіну лежить в основі цих симптомів?

- A. Карбгемоглобін.
- B. Карбоксигемоглобін.
- C. Редукований гемоглобін.
- D. Оксигемоглобін.
- E. Метгемоглобін.

19. Лікар швидкої допомоги констатував у потерпілого прояви отруєння чадним газом. Яке з'єднання стало причиною цього?

- A. Карбгемоглобін.
- B. Метгемоглобін.
- C. Дезоксигемоглобін.
- D. Оксигемоглобін.
- E. Карбоксигемоглобін.

20. Після ремонту автомобіля в гаражному приміщенні водій потрапив до лікарні з симптомами отруєння вихлопними газами. Концентрація якого гемоглобіну в крові буде підвищена?

- A. Метгемоглобіну.
- B. Карбгемоглобіну.
- C. Оксигемоглобіну.
- D. Гліколізованного гемоглобіну.
- E. Карбоксигемоглобіну.

21. Чоловік втратив свідомість в гаражі, де тривалий час ремонтував автомобіль при включеному двигуні. В крові у нього знайдено патологічне з'єднання гемоглобіну. Яке саме?

- A. Карбоксигемоглобін.
- B. Метгемоглобін.
- C. Оксигемоглобін.
- D. Дезоксигемоглобін.
- E. Карбгемоглобін.

22. Хворий 38 років доставлений в приймальне відділення з ознаками гіпоксії, яка розвинулася після отруєння чадним газом. Стан середньої тяжкості, тахікардія, задишка, АТ – 160/100. Який механізм токсичної дії оксиду вуглецю на організм?

- A. Утворення карбоксигемоглобіну.
- B. Утворення метгемоглобіну.
- C. Порушення дисоціації оксигемоглобіну.
- D. Утворення карбгемоглобіну.
- E. Блокада кальцієвих каналів еритроцитів.

23. В лікарню доставлений чоловік у непритомному стані після отруєння чадним газом. Гіпоксія в нього обумовлена появою в крові:

- A. Метгемоглобіну.
- B. Карбгемоглобіну.
- C. Оксигемоглобіну.
- D. Карбоксигемоглобіну.
- E. Дезоксигемоглобіну.

24. Хворий поступив у реанімаційне відділення з сильним переохолодженням тіла. Який тип гіпоксії має місце в даного хворого?

- A. Гіпоксичний (гіпобаричний).
- B. Гемічний.
- C. Гіпоксичний (гіпербаричний.)
- D. Тканинний.
- E. Дихальний.

25. У експериментальної тварини викликано отруєння уретаном. Який вид гіпоксії виник?

*A. Гемічна*

*C. Циркуляторна*

*E. Гіпоксична*

*B. Тканинна*

*D. Дихальна*

**Еталони правильних відповідей на завдання**

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>
<i>A</i>	<i>B</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	<i>C</i>	<i>C</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>D</i>
<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	
<i>B</i>	<i>C</i>	<i>A</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>D</i>	<i>D</i>	<i>B</i>	

**Рекомендації щодо оформлення результатів роботи**

1. Письмова відповідь на тестові завдання (початковий рівень знань).
2. Результати експерименту оформляють у вигляді протоколу проведення експерименту з визначенням відповідних висновків.
3. СРС. Протокол аналізу кейс-завдань та досліджень газового складу і рН крові.
4. Протокол рішення ситуаційних завдань з поясненням правильних відповідей.

**Література**

**Основна**

1. Патофізіологія : підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін. ; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 6-ге вид., виправл. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 752 с.
2. Атаман О.В. Патофізіологія : в 2 т. Т. 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Вінниця : Нова Книга, 2012. 592 с.
3. Атаман О.В. Патофізіологія : підручник: в 2 т. Т. 2. Патофізіологія органів і систем. Вид. 2-ге, стер. Вінниця : Нова Книга, 2017. 448 с.
4. Патофізіологія / за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 4-ге вид., переробл. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. 752 с.
5. Сімеонова Н.В. Pathophysiology = Патофізіологія ; за наук. ред. В.А. Міхньова. Київ : ВСВ «Медицина», 2010. 544 с.
6. General and Clinical Pathophysiology / ed. by A.V. Kubyshkin. Vinnitsia : Nova Knyha Publishers, 2011. 656 p.

**Допоміжна**

7. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. Robbins Pathology basis of disease. 8th ed. Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2010. 1450 p.
8. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навч. посіб. Вид. 3-те, доп. та перероб. Вінниця : Нова Книга, 2010. 547 с.

## 11. ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ.

**Кількість годин:** 2 академічні години.

**Обґрунтування теми.** порушення вуглеводного обміну (гіпер- і гіпоглікемії) є захворюваннями цілого ряду. Особливо важливе значення надається вивченню етіології та патогенезу цукрового діабету (ЦД), що зустрічається у 1–4 % населення, особливо серед літніх людей (2–30 %). ЦД залежно від причин і ступеня інсулінової недостатності може бути первинним і вторинним (симптоматичним). Первинний у свою чергу може бути інсулінозалежним (ЦД 1-го типу) та інсулінонезалежним (ЦД II типу). Інші типи ЦД є вторинними і пов'язані з певними захворюваннями, наприклад, з акромегалією, хворобою Іценка-Кушинга, хворобами підшлункової залози (ПЗ), дією лікарських і хімічних засобів, генетичними синдромами та ін. В той же час гіпоглікемічні стани є важким ускладненням цілого ряду захворювань, що обумовлено в першу чергу високою чутливістю ЦНС до нестачі глюкози, яка є єдиним джерелом енергії для нервових клітин, що не мають запасів глікогену. Це, в свою чергу, викликає порушення функціонування життєво важливих органів і систем організму.

**Мета заняття:**

**Загальна** – вміти проводити патофізіологічний аналіз ситуацій, пов'язаних з розладами вуглеводного обміну, характеризувати етіологію і патогенез ЦД, знати експериментальні моделі ЦД.

**Конкретно:**

**Знати:**

1. Основні типові форми порушення вуглеводного обміну. Їх причини.
2. Синдром гіпоглікемії: види, причини, механізми, патогенез гіпоглікемічної коми.
3. Синдром гіперглікемії: види, причини та механізм розвитку.
4. Цукровий діабет: визначення, класифікація.
5. Етіологія, патогенез ЦД 1-го типу, патогенез абсолютної інсулінової недостатності.
6. Етіологія, патогенез ЦД 2-го типу, варіанти відносної інсулінової недостатності при ЦД 2-го типу (секреторні порушення  $\beta$ -клітин, резистентність тканин-мішеней до інсуліну).
7. Лабораторна діагностика цукрового діабету.
8. Ускладнення цукрового діабету, патогенез. Діабетичні коми: кетоацидотична, гіперосмолярна, гіпоглікемічна. Причини, патогенез. Прояви.
9. Значення в клінічній практиці різних форм порушень вуглеводного обміну.
9. Спадкові порушення вуглеводного обміну.

**Вміти:**

1. Охарактеризувати основні причини розладів вуглеводного обміну.

2. Охарактеризувати синдроми гіпоглікемії і гіперглікемії, пояснити причини, патогенез.

3. Пояснити механізм розвитку клінічних проявів основних синдромів гіпоглікемії і гіперглікемії.

4. Пояснити причини і механізми порушення обміну речовин при цукровому діабеті (вуглеводного, ліпідного, білкового, водно-сольового, кислотно-лужного).

5. Пояснити механізм розвитку основних клінічних ознак цукрового діабету.

6. Пояснити механізм розвитку ускладнень цукрового діабету (ранні, пізні).

#### **Практичні навички:**

Оцінити результати лабораторних досліджень порушення вуглеводного обміну (глюкоза плазми крові, глікозильованого гемоглобіну крові – HbA1c, C-пептид сироватки крові, рівня інсуліну крові, тест на толерантність до глюкози, визначення глюкози і ацетону в сечі).

**Графологічна структура теми «Порушення вуглеводного обміну» подається.**

#### **Матеріальне та методичне забезпечення теми:**

1. Лекції.
2. Методичні розробки для викладачів.
3. Методичні вказівки для студентів.
4. Набір тестових завдань для визначення базового рівня знань.
5. Набір ситуаційних задач для визначення заключного рівня знань.
6. Набір задач «КРОК-1».
7. Набір лабораторних досліджень крові і сечі при цукровому діабеті.
8. Набір схем і таблиць (презентація).
9. Відеофільми.
10. Для експерименту (експериментальні тварини – кролик; приладдя, матеріали – центрифуга, ФЕК, пробірки, водяна баня, шприц, алоксан, ортотолуїдиновий реактив).

#### **Орієнтована карта роботи студентів за темою**

№ з/п	Етап заняття	Навчальний час, хв	Навчальне забезпечення		Місце проведення заняття
			Засоби навчання	Оснащення	
1	Визначення базового рівня знань	10	Письмова відповідь на тестові завдання	Тестові завдання	Навчальна кімната
2	Розбір теоретичного матеріалу	35	Розбір теоретичного матеріалу на основі контрольних питань теми, ситуаційних завдань, завдань «КРОК-1»	Контрольні питання теми, завдання «КРОК-1», ситуаційні задачі	

№ з/п	Етап заняття	Навчальний час, хв	Навчальне забезпечення		Місце проведення заняття
			Засоби навчання	Оснащення	
3	Практична частина (проведення експерименту)	30	Введення і підготовка до постановки експерименту. Постановка експерименту. Обговорення результатів експерименту та формулювання висновків	Експериментальні тварини – кролики; центрифуга, ФЕК, пробірки, водяна баня, шприц, алоксан, ортолуїдиновий реактив	
4	Визначення заключного рівня знань і вмінь. Підбиття підсумків	15	Визначення вихідного рівня сформованості знань і умінь.	Задачі «КРОК-1», ситуаційні задачі	

**Головна роль** вуглеводів визначається їх **енергетичною** функцією. Глюкоза крові є безпосереднім джерелом енергії в організмі, а швидкість її розпаду і окислення, можливість швидкого вилучення з депо *забезпечують екстрену мобілізацію енергетичних ресурсів в умовах невпинно наростаючих витратах енергії* (емоційне збудження, м'язові навантаження та ін.).

Рівень глюкози в крові **3,9–5,5 ммоль/л** є найважливішою гомеостатичною константою організму. Особливо чутлива до рівня цукру в крові **ЦНС**, оскільки її метаболічні та енергетичні потреби покриваються майже цілком завдяки глюкозі (*тканина мозку використовує приблизно 2/3 всієї глюкози, що надходить у кров*).

**Порушення вуглеводного обміну можуть бути обумовлені** порушенням: 1) перетравлення і всмоктування вуглеводів; 2) проміжного метаболізму вуглеводів; 3) процесів нейрогуморальної регуляції вуглеводного обміну.

**1. Порушення перетравлення і всмоктування вуглеводів** виникає внаслідок: розладів ферментативного розщеплення полісахаридів, процесу всмоктування моносахаридів і фосфорилування вуглеводів у СО кишечника.

**2. Порушення проміжного вуглеводного обміну полягає у:** 1) послабленні синтезу глікогену (глікогеноутворення) в печінці і м'язах; 2) у посиленні утворення глюкози з глікогену (глікогеноліз) або з амінокислот і жирів (глюконеогенез); 3) у порушеннях метаболізму глюкози у тканинах.

**Пригнічення глікогеноутворення** відбувається при важкому ураженні печінкових клітин (гепатит, отруєння фосфором та ін.). Воно може бути результатом гіпоксії і порушення утворення енергії АТФ. **Посилення глікогенолізу** внаслідок збільшення енергетичного обміну (при посиленій м'язовій роботі або розладах нервової і ендокринної регуляції), підвищення продукції контрінсулярних гормонів (СТГ, адреналін, глюкагон, тироксин), ЦД.

Порушення використання глюкози тканинами пов'язані з механізмами її окислення і перетворення при інфекціях та інтоксикаціях, гіпоксичних станах, авітамінозах, порушеннях функцій печінки, коли знижується синтез МК в глюкозу і глікоген і розвивається гіперлактацидемія і ацидоз.

**3. Порушення нейрогуморальної регуляції** є найбільш частою причиною патології вуглеводного обміну. У довгастому мозку на дні IV шлуночка

знаходиться центр *регуляції вуглеводного обміну*. Укол в цей центр викликає на деякий час підвищення вмісту цукру в крові і появу його в сечі. Ефект від уколу не з'являється після перерізання чревного нерва або видаленні обох наднирників, що дозволило зробити висновок про те, що *шляхи виходу з вищих вегетативних центрів регуляції вуглеводного обміну йдуть через спинний мозок і чревні нерви до надниркових залоз*, гормон яких (адреналін) викликає розпад глікогену в печінці і підвищення цукру в крові. Крім того, існують *прямі нервові зв'язки центру вуглеводного обміну з органами*, в яких здійснюється вуглеводний обмін (в основному з печінкою і м'язами).

До підвищення цукру в крові може призводити подразнення *сірого бура гіпоталамуса, сочевичного ядра і смугастого тіла і кора ГМ*. Так, емоції, психічні перенапруження можуть підвищувати рівень цукру в крові. Є й інший *шлях центрального впливу НС на вуглеводний обмін*, який поширюється до *острівців ПЗ по парасимпатичних волокнах*.

Важливе значення в регуляції вуглеводного обміну мають ендокринні залози (передня частка гіпофіза і кора надниркових залоз) та клітини підшлункової залози, а зміна співвідношення між активністю інсуліну і **контрінсулярних гормонів (КІГ)** є провідним в її порушенні. КІГ, що обумовлюють розвиток гіперглікемії: *глюкагон* (активує фосфорилазу печінки, сприяє глікогенолізу), *тироксин* (активує глікогеноліз), *СТГ* (гальмує синтез глікогену, активує інсуліназу печінки, сприяє утворенню інгібітору гексокінази, стимулює секрецію глюкагону), *АКТГ* і *глюкокортикоїдів* (стимулюють глюконеогенез і гальмують активність гексокінази).

**Типові форми порушення вуглеводного обміну:** гіпоглікемія, гіперглікемія, глікогенози, гексозо- і пентоземії, аглікогенози.

**1. Гіпоглікемія** – стани, що характеризуються зменшенням глюкози плазми крові нижче норми (3,5 ммоль/л натщесерце).

#### **Ступені гіпоглікемії:**

- легкий – 2,7–3,3 ммоль/л вміст глюкози в крові;
- середньої тяжкості – 1,3 ммоль/л;
- важкий – нижче за 1,1 ммоль/л.

#### **Етіологія:**

- Патологія печінки (спадкова і набута).
- Порушення травлення, обумовлені розладами *порожнинного перетравлення вуглеводів*, а також їх *присінкового розщеплення і абсорбції*.

- Патологія нирок – порушення реабсорбції глюкози в проксимальних канальцях нефрону нирок (ферментопатія, мембранопатія), «нирковий діабет»; ендокринопатії: нестача гіперглікемізуючих факторів або надлишок інсуліну;

**недостатність КІГ** – глюकोкортикоїдів, гормонів ЩЗ, СТГ, КА і глюкагону; гіперінсулінізм (*інсулінома, передозування*).

- Вуглеводне голодування спостерігається в результаті тривалого загального голодування, у зв'язку з активацією глюконеогенезу;

- Тривалій і значній фізичній роботі в результаті **виснаження запасів глікогену**, депонованого в печінці і скелетних м'язах.

#### **Клініка гіпоглікемії.**

**Гіпоглікемічна реакція** – гостре тимчасове зниження глюкози плазми крові до нижньої межі норми (як правило, до 4,0–3,6 ммоль/л).

Гостра надлишкова, але минуша секреція інсуліну через 2–3 доби після початку голодування, навантаження глюкозою (з діагностичною або лікувальною метою, переїданні солодощів, особливо в осіб похилого та старечого віку).

#### **Прояви гіпоглікемічної реакції:**

- низький рівень глюкози плазми крові ( в межах 3,5–3,3 ммоль/л);
- легке відчуття голоду;
- м'язове тремтіння;
- тахікардія.

Зазначені симптоми виражені слабо, рідше відсутні і виявляються при додатковому фізичному навантаженні або стресі.

**Гіпоглікемічний синдром** – стійке зниження глюкози плазми крові нижче норми (до 3,3–2,5 ммоль/л), який поєднується з розладом життєдіяльності організму.

#### **Прояви гіпоглікемічного синдрому:**

- адренергічні (зумовленими надмірною секрецією КА),
- нейрогенні (внаслідок розладів функцій ЦНС).

**Гіпоглікемічна кома** – стан, що характеризується падінням глюкози плазми крові нижче норми (як правило, менш 2,0–1,5 ммоль/л), втратою свідомості, значними розладами життєдіяльності організму.

#### **Механізм розвитку гіпоглікемічної коми:**

**ГПЗ** – порушення енергетичного забезпечення нейронів, а також клітин інших органів внаслідок *нестачі глюкози*, дефіциту метаболітів ВЖК, *ацетоацетової* і  *$\beta$ -гідроксималяної*, які ефективно окислюються в нейронах і можуть забезпечити нейрони енергією навіть в умовах гіпоглікемії. Однак *кетонемія* розвивається лише через кілька годин і при гострій гіпоглікемії не може бути механізмом запобігання енергодефіциту в нейронах.

- Порушення транспорту АТФ і розладів використання її АТФ ефекторними структурами.

- Пошкодження мембран і ферментів нейронів та інших клітин організму.
- Дисбаланс іонів та води у клітинах: втрата  $K^+$ , накопичення  $H^+$ ,  $Ca^{2+}$ , води.
- Порушення електрогенезу.

**2. Гіперглікемія** – стани, що характеризуються збільшенням глюкози плазми крові вище норми (6,05 ммоль/л натщесерце).

**Причини гіперглікемії:** ендокринопатії, неврологічні і психогенні розлади, переїдання, патологія печінки.

- Ендокринопатії: **надлишок гіперглікемічних факторів і дефіцит інсуліну**. До гіперглікемічних чинників відносять глюкокортикоїди, йодовмісні гормони ЩЗ, СТГ, КА і глюкагон.

- Нейро- і психогенні розлади (стани психічного збудження, стрес-реакції) характеризуються активацією САС, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та тиреоїдної систем.

- Глюкоза швидко всмоктується в кишечнику, її рівень в плазмі крові підвищується і перевищує можливість гепатоцитів включати її в процес глікогенезу.

- При печінковій недостатності може розвиватися минуша гіперглікемія у зв'язку з тим, що гепатоцити не здатні трансформувати глюкозу в глікоген. Це спостерігається після прийому їжі.

### **Клініка гіперглікемії.**

**Гіперглікемічний синдром** – стан, що характеризується значним і відносно тривалим збільшенням глюкози плазми крові вище норми (до 10,5–11,5 ммоль/л і більше), який поєднується з розладом життєдіяльності організму.

#### **Прояви гіперглікемічного синдрому:**

- **Глюкозурія** (є результатом гіперглікемії).

- **Поліурія** – підвишене сечоутворення і сечовиділення внаслідок підвищення осмоляльності сечі, збільшення у зв'язку з цим клубочкової фільтрації, зниження канальцевої реабсорбції води.

- **Полідипсія** – підвишене споживання рідини, викликане посиленню спрагою (виникає внаслідок значної втрати організмом рідини).

- **Гіпогідратація організму** (внаслідок поліурії).

- **Артеріальна гіпотензія** обумовлена гіповолемією (зменшенням ОЦК внаслідок гіпогідратації організму), зменшенням серцевого викиду крові у зв'язку з гіповолемією.

**Гіперглікемічна кома** (розглянута у розділі «Цукровий діабет»).

**3. Глікогенози** – типова форма патології вуглеводного обміну спадкового або вродженого генезу, що характеризується накопиченням надлишку глікогену в клітинах, що призводить до порушення життєдіяльності організму.

Глікогенози розвиваються внаслідок мутацій генів, що кодують синтез ферментів розщеплення (рідше – утворення) глікогену. Це призводить до відсутності або низької активності ферментів глікогенолізу, рідше – синтезу глікогену (глікогеноз типу IV). Майже всі глікогенози успадковуються за аутосомно-рецесивним типом.

**4. Гексоземія** – стани, що характеризуються збільшенням вмісту в крові гексоз вище норми (більше 6,4 ммоль/л, або 1,15 г/л). Найбільшу клінічну значимість мають галактоземія і фруктоземія.

**Галактоземія.** Найбільш часто галактоземія, або галактозний діабет спадкового або вродженого генезу, спостерігається у дітей через кілька днів або тижнів після народження.

**Фруктоземія** (у тому числі вроджена непереносимість фруктози внаслідок недостатності альдолази В) призводить до накопичення в клітинах фруктозо-1-фосфату, фруктозурия, недостатності функцій печінки і нирок.

**Цукровий діабет** – захворювання, що характеризується порушенням *всіх видів метаболізму* і розладом життєдіяльності організму; розвивається в результаті гіпоінсулінізму (тобто абсолютної або відносної інсулінової недостатності).

### **Класифікація цукрового діабету (ВООЗ)**

**Первинні і вторинні форми ЦД.**

1. **Первинні форми** ЦД характеризуються відсутністю у пацієнта будь-яких визначених захворювань, що вторинно призводять до його розвитку. первинного ЦД:

- 1.1. Інсулінзалежний ЦД (ІЗЦД) – 1-й тип.
- 1.2. Інсуліннезалежний ЦД (ІНЦД) – 2-й тип.

**Інсулінозалежний ЦД** передбачає абсолютний дефіцит інсуліну, постійного застосування інсуліну, *загрозу розвитку кетоацидозу*.

**Інсулінонезалежний ЦД** передбачає форми діабету, обумовлені недостатністю ефектів інсуліну при нормальному або навіть підвищеному рівні гормону в крові. Функція  $\beta$ -клітин ПЗ частково або повністю збережена, не потребують обов'язкового введення інсуліну, розлади життєдіяльності організму розвиваються повільно; становить не менше 80 % всіх випадків ЦД.

2. **Вторинні форми** ЦД характеризуються наявністю у пацієнта будь-якої основної хвороби або патологічного стану, що ушкоджують ПЗ, а також дією на неї фізичних або хімічних факторів. Це призводить до виникнення ЦД. До таких хвороб, патологічних станів і факторів належать:

**Етіологія.** ЦД розвивається внаслідок або дефіциту інсуліну (ЦД I типу), або недостатності його ефектів (ЦД II типу).

1. **Дефіцит інсуліну** може виникнути під впливом факторів біологічної, хімічної, фізичної природи, а також при запальних процесах ПЗ.

#### **Біологічні фактори:**

**Генетичні дефекти**  $\beta$ -клітин ОЛ є виражена залежність частоти розвитку гіпоінсулінізму у пацієнтів з ІЗЦД від експресії певних Ag HLA. До таких Ag відносяться глікопротеїни, які кодуються алелями HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQ, B1.

**Імунні фактори** – Ig, цитотоксичні Т-лімфоцити, а також цитокіни, що ними продукуються, які пошкоджують  $\beta$ -клітини і реалізують реакції імунної автоагресії. У пацієнтів з інсуліновою недостатністю виявляють кілька типів специфічних Ат: *до цитоплазматичних Ag* – ICA (до білків острівцевих клітин); *до білка з молекулярною масою 64 кД* (виявляють в цитоплазматичній мембрані  $\beta$ -клітин) до молекул інсуліну.

**Віруси, тропні до  $\beta$ -клітин:** коксакі В4, гепатиту, кору, вітряної віспи, епідемічного паротиту, краснухи та ін. При внутрішньоутробній краснуці

ЦД розвивається приблизно у 20 % новонароджених. Віруси обумовлюють: пряму цитолітичну дію відносно В-клітин, ініціювання імунних процесів на адресу β-клітин, розвиток запалення у ділянках розташування β-клітин ОЛ – інсулітів.

**Хімічні фактори:** алоксан, високі дози етанолу, цитостатики та інші лікарські засоби (наприклад, протипухлинний препарат «стрептозоцин»).

**Фізичні фактори** – проникаюча радіація, яка ініціює активацію ліпопероксидних процесів, механічна травма ПЗ, здавлювання пухлиною. Вказані та інші фактори фізичної природи призводять до загибелі острівцевих β-клітин.

**Запальні процеси**, що виникають у ПЗ під дією факторів біологічної (головним чином, мікроорганізмів), хімічної та фізичної природи.

**2. Недостатність ефектів інсуліну** розвивається під впливом причин нейро- або психогенної природи, контрінсулярних факторів, а також внаслідок дефектів інсулінових рецепторів і пострецепторних порушень у клітинах-мішенях.

**Фактори ризику ЦД:** надлишкова маса тіла, стійка і значна гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія, спадкова або вроджена схильність, жіноча стать, повторні стрес-реакції. **Поєднання декількох факторів ризику** збільшує ймовірність виникнення діабету в 20–30 разів.

**Патогенез цукрового діабету при дефіциті інсуліну (І типу).** При дефіциті інсуліну розвивається ІЗЦД. В основі розвитку дефіциту інсуліну лежить: пошкодження і загибель β-клітин ОЛ, зменшення сумарної маси β-клітин, пригнічення синтезу і виділення у кров інсуліну з пошкоджених β-клітин внаслідок **розвитку імуніагресивного процесу, який** зазвичай триває кілька років і супроводжується поступовою деструкцією β-клітин.

**Етапи механізму розвитку імуніагресивного варіанта ЦД:**

1. Впровадження в організм генетично схильних до ЦД осіб носія чужорідного Аг (часто віруси, рідше – інші мікроорганізми).

2. Формування імунної відповіді (поглинання чужорідного Аг АПК- МФ, процесинг Аг, презентація його у поєднанні з Аг HLA Т-хелперам і утворення імунних Ат і специфічних лімфоцитів проти чужорідного Аг).

3. Опсонізація чужорідного АГ з наступним його руйнуванням та елімінацією з організму за участю фагоцитів.

4. «Перехресна імунна реакція» відносно до β-клітини, які мають подібну антигенну структуру з чужорідним Аг і одночасно піддаються атаці з боку системи ІБН організму. Внаслідок цієї реакції β-клітини руйнуються, а окремі білки денатуруються і стають аутоантигенними.

5. Імунна відповідь вже як на чужорідні Аг, так і на новоутворені аутоантигенні β-клітин за участю моноцитів/макрофагів, поглинання, процесинг і презентація ауто-Аг і Аг Т-хелперів і як наслідок – вироблення специфічних Ig і диференціювання цитотоксичних Т-лімфоцитів.

6. Імунна аутоагресія проти власних β-клітин посилюється внаслідок міграції в зону пошкоджених і зруйнованих β-клітин ПЗ фагоцитів (лейко-

цитів). Цитолітичний ефект лейкоцитів на  $\beta$ -клітини відбувається за допомогою лізосомальних ферментів лізосом, АФК, активації ПОЛ, цитокінів (ФНО, ІЛ-1).

7. Руйнування  $\beta$ -клітин супроводжується вивільненням з них «чужих» для імунної системи білків (в нормі вони знаходяться тільки внутрішньоклітинно і в кров не потрапляють): тепловий шок, цитоплазматичні гангліозиди, проінсулін.

8. Поглинання макрофагами зазначених цитоплазматичних білків  $\beta$ -клітин, процесинг їх і презентація лімфоцитів, що викликає наступний епізод імунної атаки з руйнуванням додаткової кількості  $\beta$ -клітин.

9. Наростає масштаб пошкодження  $\beta$ -клітин острівцевого апарату. При зменшенні їх маси до 75–80 % від нормальної «раптово» з'являються клінічні ознаки ЦД.

**Патогенез ЦД при недостатності ефектів інсуліну (II типу)** при нормальному або навіть підвищеному його синтезі та інкреції в кров розвивається інсулінонезалежний ЦД II типу.

#### **Причини:**

##### **1. Активація контрінсулярних факторів.**

Активація інсулінази внаслідок збільшення в крові ГК и СТГ; дефіцит іонів цинку і міді, які в нормі знижують активність інсулінази; збільшення протеолітичних ферментів, що можуть надходити з великих вогнищ запалення і руйнувати інсулін; АТ до інсуліну; речовини, що зв'язують молекули інсуліну і тим самим блокують взаємодію інсуліну з рецепторами (плазмові інгібітори інсуліну білкової природи). *Інсулін, пов'язаний з білками* плазми, не проявляє активності у всіх тканинах, окрім жирової.

**2. Усунення або зниження ефектів інсуліну на тканини-мішені** досягається завдяки гіперглікемічному ефекту надлишку КІГ. Тривала і значна гіперглікемія стимулює підвищене утворення інсуліну  $\beta$ -клітинами. Однак тривала гіперактивація острівців ПЗ призводить до пошкодження  $\beta$ -клітин.

**3. Інсулінорезистентність** – порушення реалізації ефектів інсуліну на рівні клітин-мішеней.

*Рецепторні і пострецепторні механізми цього феномену:*

#### **Рецепторні механізми:**

- ✓ «Екранування» (закриття) інсулінових рецепторів молекулами Ig.
- ✓ Гіпосенситизація клітин-мішеней до інсуліну є результатом збільшення на поверхні клітин кількості низькоафінних рецепторів до інсуліну і/або зменшення загальної кількості інсулінів-рецепторів спостерігається у осіб, які страждають переїданням, що викликає гіперпродукцію інсуліну.
- ✓ Деструкція і/або зміна конформації рецепторів інсуліну внаслідок дії протирецепторними Аг, надлишком продуктів ПОЛ при гіпоксії, дефіциті антиоксидантів – токоферолів, аскорбінової кислоти та ін., дефектами генів, що кодують синтез поліпептидів інсулінових рецепторів.

### **Пострецепторні механізми:**

✓ Порушення фосфорилування протеїнкінази клітин-мішеней, що порушує внутрішньоклітинні процеси «утилізації» глюкози.

✓ Дефекти в клітинах-мішенях трансмембранних переносників глюкози. Вони мобілізуються в момент взаємодії інсуліну з його рецептором на мембрані клітини. Недостатність трансмембранних переносників глюкози виявляється у пацієнтів з ЦД в поєднанні з ожирінням.

**Прояви ЦД.** ЦД проявляється двома групами взаємопов'язаних розладів: 1) порушеннями обміну речовин і 2) патологією тканин, органів, їх систем. Це призводить до розладу життєдіяльності організму в цілому. У пацієнтів з ЦД **виявляються ознаки порушень всіх видів метаболізму, а не тільки вуглеводного, як випливає з його назви.**

#### **1. Порушення обміну речовин при цукровому діабеті.**

**Вуглеводний обмін.** Порушення вуглеводного обміну клінічно проявляються *гіперглікемією, глюкозурією і гіперлактацидемією.*

**Гіперглікемія.** Глюкоза плазми крові у хворих на ЦД перевищує норму. Якщо вміст глюкози натще постійно вищий за 7,7 ммоль/л, то це вважають ознакою *зниження толерантності до глюкози*, вище за 11 ммоль/л – можливим симптомом ЦД. *Причини гіперглікемії:* недостатність або відсутність ефектів інсуліну у клітинах-мішенях; порушення екскреторної функції нирок, в тому числі виведення глюкози (як результат діабетичної нефропатії).

**Глюкозурія.** У нормі глюкоза в сечі відсутня. Вона з'являється тільки після перевищення її фізіологічного ниркового порогу (близько 9,9 ммоль/л).

*Причини глюкозурії:* гіперглікемія, що перевищує поріг для глюкози; порушення реабсорбції глюкози в ниркових каналах.

**Гіперлактацидемія** – збільшення концентрації МК в крові вище норми (більше 1,3 ммоль/л). *Причини:* гальмування окисного катаболізму МК в циклі Кребса, порушення ресинтезу глікогену з МК.

**Обмін білків.** Порушення білкового обміну при ЦД характеризуються *гіперазотемією, підвищенням рівня залишкового азоту в крові, азотурією.*

**Гіперазотемія** – збільшення вмісту в крові азотистих сполук (продуктів метаболізму білків) вище норми. Азот білка в нормі – 0,86 ммоль/л, загальний азот – 0,87 ммоль/л. *Причини:* посилення катаболізму білка, активація процесу дезамінування амінокислот в печінці у зв'язку з інтенсифікацією гліоконеогенезу.

**Залишковий азот.** При ЦД в крові підвищений рівень небілкового азоту (залишкового азоту) вище норми (більше 30 ммоль/л). Небілковий азот представлений азотом сечовини, амінокислот, сечової кислоти, креатиніну, аміаку. *Причина:* посилення деструкції білків, головним чином у м'язах і печінці.

**Азотурія.** *Причина:* підвищення концентрації азотовмісних продуктів у крові та екскреція їх з сечу.

**Жировий обмін.** Порушення жирового обміну проявляються *гіперліпідемією, кетонемією, кетонурією.*

**Гіперліпідемія** – збільшення вмісту в крові рівня загальних ліпідів вище норми (більше 8 г/л). *Причини гіперліпідемії*: активація ліполізу у тканинах; гальмування утилізації ліпідів клітинами; інтенсифікація синтезу ХС і КТ; гальмування транспорту ВЖК у клітини; зниження активності ЛПЛазу.

**Кетонемія** – підвищення концентрації в крові КТ вище норми (більше 2,5 мг%). До КТ відносять ацетон, ацетооцтову і β-оксимасляну кислоти. Кетонемія, як правило, розвивається при ЦД I типу. *Причини*: активація ліполізу; інтенсифікація окислення вищих жирних кислот в клітинах; гальмування синтезу ліпідів; пригнічення окислення ацетил-КоА в гепатоцитах (в циклі Кребса) з утворенням кетонових тіл.

**Кетонурія** – виділення кетонових тіл з організму із сечею, що вважається симптомом несприятливого перебігу ЦД. *Причина*: висока концентрація в крові кетонових тіл, які добре фільтруються в нирках.

**Водний обмін.** Порушення обміну води при ЦД проявляються *поліурією* і *полідипсією*.

**Поліурія** – утворення і виділення сечі в кількості, що перевищує норму (в звичайних умовах 1000–1200 мл на добу). При ЦД добовий діурез досягає 4 000–10 000 мл. *Причини*: гіперосмія сечі, яка обумовлена виведенням надлишку глюкози, азотистих сполук, КТ, іонів та інших осмотично активних речовин. Це стимулює фільтрацію рідини в клубочках і гальмує її реабсорбцію в канальцях нирок.

**2. Порушення екскреції і реабсорбції рідини в нирках, викликане діабетичною нефропатією.**

**Полідипсія** – підвищення споживання рідини як результат патологічної спраги. *Причини*: гіпогідратація організму в результаті поліурії; гіперосмія крові у зв'язку з гіперглікемією, азотемією, кетонемією, гіперлактатацидурією, підвищенням вмісту окремих іонів. Осмоляльність сироватки крові перевищує норму. Зазвичай вона більше 300 мосмоль/кг.

**Сухість СО рота і глотки**, викликана пригніченням функції слинних залоз.

**Загальні симптоми діабету**: *сухість шкіри, постійне відчуття спраги, поліурія, полакіурія, зниження гостроти зору, різке зниження маси тіла, періодичний свербіж шкіри і СО.*

### Лабораторні симптоми діабету

**I. Первинна діагностика** ґрунтується на двох аналізах: визначення рівня глюкози крові натщесерце і визначення рівня глюкози в сечі.

**1.1. Аналіз крові на глюкозу.** У нормі рівень глюкози в крові може варіювати в межах 3,3–6,6 ммоль/л. Після прийому їжі рівень глюкози може тимчасово підвищуватися, але його нормалізація відбувається протягом двох годин після прийому їжі, тому виявлення рівня глюкози крові вище 6,6 ммоль/л може свідчити про ЦД.

**1.2. Аналіз сечі на глюкозу** є достовірним діагностичним лабораторним методом виявлення ЦД. Однак відсутність **цукру** в сечі не може бути свідченням відсутності захворювання. У той же час наявність глюкози в сечі

свідчить про досить важкий перебіг захворювання з рівнем глюкози в крові не менше 8,8 ммоль/л.

**II. Методи дослідження для верифікації ЦД та оцінки динаміки його перебігу.** Виявлення підвищеного рівня глюкози в крові або її в сечі не дає достатньо підстав лікарю для виставлення діагнозу і призначенні адекватного лікування. Для того, щоб уявити повнішу картину всіх змін в організмі пацієнта, необхідне проведення додаткових досліджень, які допоможуть виявити тривалість підвищеного рівня глюкози крові, рівень інсуліну, своєчасно виявити утворення ацетону і вжити своєчасних заходів для лікування даного стану.

**Основні методи діагностики:**

1. Визначення тесту на толерантність до глюкози.
2. Визначення рівня глікозильованого гемоглобіну крові.
3. Визначення С-пептиду в сироватці крові.
4. Визначення рівня інсуліну крові
5. Визначення рівня ацетону в сечі.

**1. Тест на толерантність до глюкози,** що проводиться з метою оцінки функції ПЗ в умовах навантаження, її резерви дозволяють уточнити тип ЦД, виявити його приховані форми і призначити оптимальну схему лікування.

*Методика.* Підготовка до обстеження: з ранку натщесерце (останній прийом їжі має бути не менше ніж за 10 год перед обстеженням).

1. Забір крові перед проведенням глюкозного навантаження. При перевищенні рівня глюкози крові 6,7 ммоль/л тест не проводять (порушення обмінних процесів очевидно).

2. Пацієнту пропонується протягом 10 хв випити склянку (300 мл) рідини з розчиненими в них 75 г глюкози.

3. Проводять серію зборів крові: через годину після прийому глюкози і повторно – через 2 год. У ряді випадків проводять дослідження крові на глюкозу через 30, 60, 90 і 120 хв після прийому глюкози.

4. Інтерпретація результатів: діагностичні критерії ГТТ (ВООЗ, 1999)

Результати оцінки	Глюкоза капілярної крові	
	Натщесерце	Через 2 год
Здорові	< 5,5 ммоль/л	< 7,8 ммоль/л
Порушена толерантність до глюкози	< 6,1 ммоль/л	> 7,8 ммоль/л < 11,1 ммоль/л
Цукровий діабет	> 6,1 ммоль/л	> 11,1 ммоль/л

**2. Визначення рівня глікозильованого гемоглобіну крові (HbA1c).**

Глікозильований гемоглобін – це один з наслідків **тривалого** підвищення рівня цукру крові. Короткочасне підвищення рівня глюкози крові не призводить до формування стійкого з'єднання глюкози і Hb. Руйнування глікозильованого гемоглобіну відбувається одночасно з оновленням еритроцитів, які руйнуються у селезінці кожні 3 міс. Тому рівень HbA1c відображає рівень глюкози крові, який був не на момент обстеження, а в *3-місячний*

*проміжок часу*, що передував дослідженню. Норма **HbA1c – 4,5-6,5 %** від вмісту звичайного Hb. Підвищення рівня HbA1c вказує на ЦД, дефіцит заліза, а зниження – на гіпоглікемію, гемолітичну анемію, кровотечі або переливання крові.

**3. Визначення С-пептиду у сироватці крові.** С-пептид (від англ. *connecting peptide* – «єднальний», «сполучний пептид») названий так тому, що сполучає  $\alpha$ - і  $\beta$ -пептидні ланцюги в молекулі проінсуліну. Цей білок необхідний для здійснення у клітинах ПЗ синтезу інсуліну, на завершальному етапі якого **неактивний «проінсулін»** розщеплюється з вивільненням **активного інсуліну** (С-пептид – білок, який відщеплюється від молекули «проінсуліну», коли у ПЗ з неї синтезується інсулін). Він надходить у кров разом з інсуліном (у рівному співвідношенні з інсуліном), тому, якщо в крові циркулює С-пептид, організм ще продовжує виробляти власний інсулін. І чим більше С-пептиду у крові, тим краще працює ПЗ. Концентрація С-пептиду відносно постійна. **С-пептид** є найкращим методом визначення вироблення інсуліну у ПЗ. Референсні значення – **1,1–4,4 нг/мл**.

- концентрація С-пептиду вища за норму – значить рівень інсуліну підвищений;
- концентрація С-пептиду вища, але рівень цукру у крові нормальний – то це рання стадія ЦД II типу, або предіабет (порушення толерантності до глюкози – ПТГ);
- підвищений рівень цукру і С-пептиду – це явний ЦД II типу;
- цукор крові підвищений, а С-пептиду знижений, то ПЗ значно ушкоджена, застарілий ЦД II типу або ЦД I типу.

**4. Визначення рівня інсуліну крові.** Інсулін крові визначається натщесерце. *Нормальні значення* рівня **інсуліну 3–28 мкЕД/мл**. Підвищення цих значень може свідчити про наявність ЦД або метаболічного синдрому. Підвищений рівень інсуліну при підвищеному рівні глюкози характерний для ЦД II типу.

**5. Визначення рівня ацетону в сечі.** Порушення обмінних процесів глюкози призводить до того, що для поповнення енергетичних потреб організму включається механізм розщеплення великої кількості жирів, а це веде до підвищення рівня КТ у крові. Для визначення ацетону сечі необхідно скористатися спеціальними тест-смужками, які змінюють свій колір при контакті з ацетоном сечі. Виявлення ацетону в сечі свідчить про погану динаміку захворювання, що потребує якнайшвидшого звернення до лікаря-ендокринолога.

**Ускладнення ЦД** – патологічні процеси і стани, які не обов'язкові для нього, але обумовлені або причинами діабету, або розладами, що розвинулись при ЦД. При ЦД уражаються всі тканини і органи, але у найбільшій мірі – *серце, судини, НС, нерви, тканини ока, система ІБН*.

Ускладнення ЦД поділяють на *гострі* та *хронічні*.

• **Гострі ускладнення:** діабетичний кетоацидоз, що загрожує розвитком ацидотичної коми; гіперосмолярна (некетоацидотична) й гіпоглікемічна кома.

• **Пізні ускладнення:** ангіопатії, **нейропатії**, енцефалопатії, нефропатії, зниження активності факторів ІБН, інші ускладнення (остео- та артропатії, катаракта).

### **І. Гострі ускладнення ЦД.**

**Причини** – неправильна інсулінотерапія (порушення розрахунку необхідної кількості введеного **інсуліну**), стрес-реакції, розвиток інших захворювань.

**1. Діабетичний кетоацидоз (кетоацидотична кома)** характерний для ЦД 1-го типу. Кетоацидоз і кетоацидотична кома **відносяться** до головних причин смерті пацієнтів з ЦД. **Причини** – недостатній вміст в крові інсуліну і/або його ефектів, підвищення концентрації і/або вираженості ефектів КІГ.

**Фактори ризику розвитку:** неможливість введення лікувальної дози інсуліну або його недостатня доза, стрес-реакції, хірургічні втручання, травми, зловживання алкоголем, вагітність, виникнення інших захворювань.

Механізм розвитку діабетичного кетоацидозу включає кілька ланок:

• істотна активація глюконеогенезу на тлі стимуляції глікогенолізу, протеолізу і ліполізу;

• порушення транспорту глюкози в клітини, що призводить до наростання гіперглікемії;

• стимуляція кетогенезу з розвитком ацидозу.

**Активация глюконеогенезу є результатом** нестачі ефектів інсуліну, надлишку ефектів глюкагону. Останнє обумовлене зниження вмісту фруктозо-2,6-дифосфату і, як наслідок, гальмування реакцій гліколізу і активацію глюконеогенезу; збільшення глюкози плазми крові. Гіпоінсулінізм спричиняє порушення транспорту глюкози в клітини.

**Стимуляція кетогенезу обумовлена** активацією ліполізу, в результаті чого наростає рівень ВЖК; активацією карнітинацилтрансферази і гепатоцитів (наростає при надлишку глюкагону), що значно прискорює кетогенез. Цьому процесу сприяє збільшення вмісту в печінці карнітину, який стимулює транспорт в мітохондрії клітин печінки ЖК, де вони піддаються β-окисленню з утворенням КТ.

**2. Гіперосмолярна некетоацидотична (гіперглікемічна) кома** найбільш характерна для літніх людей. Вона пов'язана з ЦД 1-го типу. Гіперосмолярна кома розвивається значно повільніше, ніж кетоацидотична. Однак летальність при ній вища.

### **3. Гіпоглікемічна кома при ЦД.**

**Причини:** передозування інсуліну, затримка чергового прийому їжі або голодування (вимушене або усвідомлене), надлишкове і/або тривале фізичне навантаження, дефіцит КІГ і/або їх ефектів. Це одна з найчастіших причин гіпоглікемічної коми, оскільки синтез глюкагону і КА у цих пацієнтів зазвичай знижений.

**Механізм розвитку:** причинний фактор патогенезу – **гіпоглікемія**, що обумовлює розвиток *субстратного «голодування» нервових клітин, яке посилюється кисневим*. Активация САС. КА в даній ситуації гальмує розвиток тяжкої гіпоглікемії, стимулюючи глікогеноліз і викликаючи тахікардію, аритмії, тремтіння, м'язову слабкість, неприємні відчуття в ділянці серця, пітливість, змушують пацієнта негайно прийняти глюкозу.

**ГПЛ** – *недостатність енергопостачання нейронів ГМ*, викликає розлади ВНД та психічні зміни: наростаючу сонливість, сплутаність свідомості, її втрагу, головний біль, порушення мови, судоми.

Порушення функції серця (розвиток аритмій, серцевої недостатності).

Розлади дихання, гіповентиляція легень, нерідко припинення дихання.

Недостатність кровообігу, що проявляється порушенням центральної, органотканинної і мікрогемодикуляції; розвивається гостра гіпотензія (колапс).

## **II. Пізні ускладнення ЦД.**

Ознаки пізніх ускладнень ЦД найчастіше з'являються **через 15–20 років** після виявлення гіперглікемії. В основі пізніх ускладнень ЦД лежать метаболічні розлади в тканинах.

**Ангіопатії.** Розрізняють мікро- та макроангіопатії.

**Мікроангіопатії** – патологічні зміни у судинах мікроциркуляторного русла (*ретинопатія, нефропатія*). **Механізми розвитку:** неферментативне глікозилювання білків базальних мембран капілярів (в умовах гіперглікемії) та активация перетворення глюкози у сорбітол (під впливом альдозоредуктази), який призводить до потовщення та ущільнення стінки мікросудин. *Наслідки глікозилювання білків базальних мембран і накопичення сорбітолу в стінках мікросудин*, що ведуть до порушення проникності судинних стінок, утворення мікроаневризм, формування мікротромбів, розширення венул і посткапілярів, новоутворення мікросудин, мікрокрововиливи, утворення ущільнень і рубців у навколосудинній тканині.

**Макроангіопатії** – ранній та інтенсивний розвиток склеротичних змін у стінках артерій середнього і великого калібру, що є одним з основних факторів ризику розвитку (прискороного!) атеросклерозу.

**Механізми розвитку:**

- Глікозилювання білків базальних мембран і накопичення сорбітолу в стінці артеріальних судин, що стимулює атерогенез.

- Підвищення рівня атерогенних ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і зниження антиатерогенних ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ).

- Активация синтезу тромбоксану  $A_2$  тромбоцитами потенціуює вазоконстрикцію та адгезію тромбоцитів на стінках судин.

- Стимуляція проліферації гладком'язових клітин артеріальних судин.

**Наслідки макроангіопатії** призводять до раннього і прискороного розвитку атеросклерозу, включаючи: кальфікацію і виразку атеросклеротичних бляшок, тромбоутворення, оклюзію артерій, порушення крово-

постачання тканин з розвитком інфарктів (у тому числі міокарда), інсультів, гангрен (найчастіше м'яких тканин стопи).

**Діабетичні ретинопатії** – ураження сітківки ока є основною причиною зниження гостроти зору і сліпоти. Ретинопатії виявляються приблизно у 40–45 % через 10 років, у 97 % після 15 років хвороби. *Причини ретинопатії*: мікроангіопатія і гіпоксія в тканинах ока, особливо сітківки.

**Діабетичні нефропатії** – одна з найчастіших причин ниркової недостатності, інвалідації і смерті; виявляються приблизно у 40 % пацієнтів з ІЗЦЦ і у 20 % з ІНЦД. Діабетична нефропатія характеризується розвитком мікро- і макроангіопатії.

**Діабетичні нейропатії** – спостерігатися вже на ранніх стадіях захворювання. Вони є однією з найчастіших причин інвалідації пацієнтів.

**Механізми розвитку.** В основі розвитку нейропатій лежать розлади обміну речовин та інтраневрального кровопостачання.

ГЛП- надмірне глікозилювання білків периферичних нервів з утворенням Ат до модифікованих білків з розвитком реакцій імунної автоагресії до Аг нервової тканини.

#### **Прояви діабетичних нейропатій**

**Периферичні полінейропатії** характеризуються ураженням декількох периферичних нервових стовбурів і проявляються парестезією стоп, рідше рук; болісністю стоп і гомілок; втратою больової і вібраційної чутливості, частіше стоп; зниженням рефлексів; невропатичними виразками, ерозіями, некрозом тканин стоп (**синдром діабетичної стопи**).

**Вегетативна нейропатія.** уражає переважно структури ВНС, нерідко поєднується з периферичною нейропатією і проявляється розладами функції ШКТ, дистрофіями сечового міхура (ураженням нейронів тазового сплетіння), порушенням нейрогенної регуляції судинного тону (позиційна гіпотензія, непритомність), регуляції серцевої діяльності і нерідко призводить до раптової смерті.

#### **Радикулопатії.**

**Мононевропатії** уражають окремі черепні і/або проксимальні рухові нейрони, проявляються минуцими млявими паралічами кисті або стопи і оборотними парезами III, IV та VI пар черепних нервів.

**Енцефалопатії обумовлені** дистрофічними і дегенеративними змінами в нейронах ГМ, що викликані повторними гіпоглікемічними станами, порушенням енергетичного забезпечення нейронів та ішемією ділянок мозку, що виникає в результаті мікро- та ангіопатій; інсульти (ішемічні та/або геморагічні) також обумовлені ангіопатіями.

*Прояви енцефалопатії: порушення психічної діяльності у вигляді розладів пам'яті, дратівливості, плаксивості, апатії, розладів сну, підвищеної стомлюваності.*

**Імунологічні порушення при ЦД** характеризуються зниженням ефективності системи імунобіологічної реактивності. Про це свідчать частий розвиток і тяжкий перебіг **інфекційних** уражень шкіри (з розвитком фурункульозу, карбункульозу), сечових шляхів, легенів. *Причини: зниження активності імунної системи* і факторів неспецифічного захисту організму.

У пацієнтів з ЦД спостерігаються і багато інших ускладнення (кардіопатії, катаракта, порушення іонного обміну, остео- і артропатії), що обумовлено тим, що патологічні зміни при ЦД розвиваються в усіх тканинах і органах.

#### **Принцип терапії цукрового діабету**

**Етіотропний:** спрямований на усунення **причини** ЦД та умов, що сприяють **розвитку** захворювання.

**Патогенетичний:** розрив патогенетичних ланок ЦД з вирішуванням наступних завдань:

- **контроль** та корекція рівня глюкози плазми крові;
- **корекція** водного та іонного обміну, зрушень КОС;
- запобігання гострих ускладнень ЦД (кетозидозу, коматозних станів);
- запобігання або зменшення ступеня хронічних ускладнень (ангіо-, нейро-, енцефало-, нефропатії та ін.).

**Симптоматичний:** спрямований на усунення та запобігання станів і симптомів, що посилюють перебіг ЦД і самопочуття пацієнта: фурункульозу, гіпер- або гіпотензивних реакцій, зниження гостроти зору, важкого головного болю, змін шкіри і СО, невропатичного болю, розладів травлення.

#### **Постановка експерименту.**

##### **Обговорення результатів та формулювання висновків**

**Визначити вміст цукру у крові при експериментальному діабеті у кроликів.**

1. В дослід взято двох кроликів, одному з яких попередньо введено аллоксан з розрахунку 160–170 мг на 1 кг маси тіла для отримання алоксанового діабету.

2. На занятті взяти кров у контрольного та діабетичного кроликів та визначити в ній вміст цукру ортотолуїдиновим методом. Принцип методу: глюкоза при нагріванні з ортотолуїдином у розчині оцтової кислоти утворює сполуку синьо-зеленого кольору, інтенсивність забарвлення якої прямо пропорційна концентрації глюкози.

3. Результати експерименту оформити у вигляді протоколу (вміст цукру крові у кролика з алоксановим діабетом значно вищий, ніж у контрольного).

##### **Обговорення результатів експерименту.**

Під час обговорення звернути увагу до ролі екзогенних чинників, які порушують утворення інсуліну (алоксан та ін.), що веде до розвитку інсулін-залежного цукрового діабету 1-го типу. Фізіологічні гіперглікемії спостерігаються при емоційних стресах, споживанні великої кількості вуглеводів з їжею; патологічні гіперглікемії – при захворюваннях ендокринної системи,

цукровому діабеті, пухлинах кори наднирників та гіпофіза, гіперфункції щитовидної залози, тяжких розладах функції печінки, органічних ураженнях центральної нервової системи.

У людини такий тип виникає при взаємодії генетичних та імунних механізмів. У патогенезі цукрового діабету II типу (інсуліннезалежного) має значення інсулінорезистентність та порушення функції підшлункової залози.

#### **Формулювання висновків щодо експерименту.**

Введення алоксану в організм кролика викликає розвиток алоксанового діабету, про що свідчить підвищення вмісту цукру в крові (гіперглікемія) порівняно з вмістом цукру в крові у контрольного (інтактного) кролика.

#### **Завдання для самостійної роботи студентів.**

Студентам пропонують оцінити показники гліколізованого гемоглобіну і глікемічний профіль (глюкозотолерантний тест). Необхідно визначити синдроми порушення вуглеводного обміну (порушена толерантність до глюкози, цукровий діабет) і пояснити механізм виникнення. Розбір помилок з поясненням правильних відповідей.

#### **Перелік питань та робіт, що підлягають вивченню:**

1. Порушення всмоктування вуглеводів.
2. Поняття про глікогенез, глікогеноліз, глюконеогенез. Їх порушення.
3. Гіперглікемія, її види. Глюкозурія, її механізми. Експериментальні гіперглікемії і глюкозурії.
4. Інсулінова недостатність (панкреатична та позапанкреатична).
5. Поняття в цукровому діабеті. Етіологія і патогенез цукрового діабету.
6. Форми ЦД. Порушення різних видів обміну речовин при ЦД.
7. Експериментальні моделі ЦД.
8. Патогенез діабетичної коми.
9. Гіпоглікемія, її види. Гіпоглікемічна кома.

#### **Перелік практичних навичок, якими необхідно оволодіти:**

1. Охарактеризувати основні причини розладів вуглеводного обміну.
2. Охарактеризувати синдроми гіпоглікемії і гіперглікемії, пояснити причини, патогенез.
3. Пояснити механізм розвитку клінічних проявів основних синдромів гіпоглікемії і гіперглікемії.
4. Пояснити причини і механізми порушення обміну речовин при цукровому діабеті (вуглеводного, ліпідного, білкового, водно-сольового, кислотно-лужного).
5. Пояснити механізм розвитку основних клінічних ознак цукрового діабету.
6. Пояснити механізм розвитку ускладнень цукрового діабету (ранні, пізні).
7. Оцінити результати лабораторних досліджень порушення вуглеводного обміну (глюкоза плазми крові, глікозильований гемоглобін крові – HbA<sub>1c</sub>, С-пептид сироватки крові, рівень інсуліну крові, тест на толерантність до глюкози, визначення глюкози і ацетону в сечі).

### Ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань

1. Хвора 46 років скаржиться на сухість в роті, спрагу, часте сечовипускання, загальну слабкість. При біохімічному дослідженні крові виявлено гіперглікемію, гіперкетонемію. В сечі – глюкоза, кетонові тіла. На ЕКГ дифузні зміни в міокарді. У хворого достовірні:  
*A. Цукровий діабет. D. Нецукровий діабет.*  
*B. Аліментарної гіперглікемія. E. Ішемічна хвороба серця.*  
*C. Гострий панкреатит.*
2. Хлопець 25 років скаржиться на сухість в роті, спрагу, зниження маси тіла, незважаючи на високий апетит. При обстеженні: зріст – 170 см, маса – 50 кг, рівень глюкози в крові – 10,5 ммоль /л, глюкозурія. Для якого з зазначених нижче станів найбільш характерні ці симптоми?  
*A. Нирковий діабет. D. Стероїдний діабет.*  
*B. Цукровий діабет. E. Нецукровий діабет.*  
*C. Аліментарна глюкозурія*
3. Хвора 18 років після перенесеної краснухи почала втрачати масу тіла, відмічає постійне відчуття сухості в роті, спрагу, підвищення апетиту, часте сечовиділення. Об'єктивно: добова кількість сечі – 6 л, глюкоза крові – 17,8 ммоль/л, у сечі виявлено глюкоза й ацетон. Який найбільш вірогідний патогенетичний механізм викликав підвищення рівня глюкози в хворой?  
*A. Підвищене руйнування інсуліну.*  
*B. Збільшення глюконеогенезу.*  
*C. Зменшення вироблення інсуліну.*  
*D. Пошкодження інсулінових рецепторів клітин.*  
*E. Збільшення вироблення глюкокортикоїдів.*
4. У піддослідної тварини (щур) шляхом внутрішньовенного введення алоксану був викликаний експериментальний цукровий діабет. Який механізм дії цієї речовини?  
*A. Активація інсулінази.*  
*B. Зв'язування цинку.*  
*C. Утворення антитіл до інсуліну.*  
*D. Пошкодження beta-клітин панкреатичних ostriv'civ.*  
*E. Активація вироблення контрінсулярних гормонів.*
5. У клініку доставлено хворого в несвідомому стані, з рота – запах ацетону. Цукор крові – 25 ммоль/л, кетонові тіла – 0,57 ммоль/л. При недостатності якого гормону може розвинутиися такий стан?  
*A. Соматотропного гормону. D. Альдостерону.*  
*B. Тироксину. E. Інсуліну.*  
*C. Глюкокортикоїдів.*

**6.** Дівчинка 9 років госпіталізована у відділення з діагнозом «цукровий діабет I типу». При лабораторному обстеженні виявлено високий рівень кетонових тіл. Який основний механізм розвитку захворювання?

*A. Інсулінова недостатність.*

*B. Інсулінова надмірність.*

*C. Надмірність глюкагону.*

*D. Надмірність соматостатину.*

*E. Порушення комплексування інсуліну з рецепторами.*

**7.** У хворого з цукровим діабетом виявлена гіперглікемія (19 ммоль/л), яка клінічно проявляється глюкозурією, поліурією, полідипсією. Який з представлених механізмів відповідальний за розвиток глюкозурії?

*A. Неферментативне глікозилювання білків.*

*B. Порогова реабсорбція глюкози.*

*C. Поліурія.*

*D. Полідипсія.*

*E. Дегідратація тканин.*

**8.** У хворого при обстеженні виявлена глюкозурія, гіперглікемія. Скарги на сухість в роті, свербіж шкіри, часте сечовипускання, спрагу. Поставлений діагноз: цукровий діабет. Чим обумовлена поліурія у даного хворого?

*A. Збільшенням фільтраційного тиску.*

*B. Зменшенням онкотичного тиску плазми.*

*C. Збільшенням осмотичного тиску сечі.*

*D. Зменшенням серцевого викиду.*

*E. Збільшенням онкотичного тиску плазми.*

**9.** У жінки 45 років відсутні симптоми діабету, але натщесерце визначається підвищений зміст глюкози в крові (7,2 ммоль/л). Який наступний тест необхідно провести?

*A. Визначення глюкози в сечі.*

*B. Визначення залишкового азоту в крові.*

*C. Визначення глюкози в крові.*

*D. Визначення толерантності до глюкози.*

*E. Визначення глікозилюваного гемоглобіну.*

**10.** Дівчина, хвора на цукровий діабет, чекає донорську нирку. Яке ускладнення діабету є причиною хронічної ниркової недостатності?

*A. Ретинопатія.*

*C. Атеросклероз.*

*E. Мікроангіопатія.*

*B. Макроангіопатія.*

*D. Нейропатія.*

**11.** Жінка скаржиться на погіршення зору. Обстеження виявило в неї ожиріння, гіперглікемію натщесерце. Яке ускладнення діабету може бути причиною втрати зору або сліпоти?

*A. Мікроангіопатія.*

*C. Атеросклероз.*

*E. Гломерулопатія.*

*B. Макроангіопатія.*

*D. Нейропатія.*

**12.** В реанімаційне відділення каретою швидкої допомоги доставлена жінка без свідомості. При клінічному дослідженні рівень глюкози в крові – 1,98 ммоль/л, Hb – 82 г/л, еритроцити –  $2,1 \times 10^{12}$  г/л, ШОЕ – 18 мм/год, лейкоцити –  $4,3 \times 10^9$  г/л. У хворої ймовірно:

- A. Цукровий діабет.*
- B. Гіпоглікемія.*
- C. Галактоземія.*
- D. Нестача соматотропного гормону.*
- E. Нирковий діабет.*

**13.** У лікарню надійшов хворий з цукровим діабетом в несвідомому стані. Дихання типу Куссмауля, артеріальний тиск 80/50 мм рт. ст., запах ацетону з рота. Накопиченням в організмі яких речовин можна пояснити виникнення даних розладів?

- A. Молочної кислоти.*
- B. Модифікованих ліпопротеїдів.*
- C. Кетонових тіл.*
- D. Вугільної кислоти.*
- E. Складних вуглеводів.*

**14.** Чоловік 53 років доставлений в стаціонар у несвідомому стані. Об'єктивно: кожа суха, дихання часте, поверхнєве, запах ацетону відсутній, пульс – 126 уд./хв, АТ – 70/40 мм рт. ст., вміст глюкози в крові – 48 ммоль/л, реакція сечі на ацетон негативна. Для якого з перерахованих станів найбільш характерні симптоми в хворого?

- A. Токсична кома.*
- B. Гіперкетонемічна кома.*
- C. Лактацидемічна кома.*
- D. Гіперосмолярна кома.*
- E. Колапс.*

**15.** У хворого виявлено порушення реабсорбції глюкози в проксимально-му відділі каналців з розвитком глюкозурії, при цьому в плазмі крові має місце гіпоглікемія. Як називається це порушення?

- A. Цукровий діабет.*
- B. Ниркова глюкозурія.*
- C. Позаниркова глюкозурія.*
- D. Фосфатний нирковий діабет.*
- E. Ниркова глюкозурія. Галактоземія.*

**16.** При обстеженні хворого з цукровим діабетом I типу виявлено порушення білкового обміну, що при лабораторному дослідженні крові виявляється аміноацидемією, а при клінічному – сповільненням загоєння ран і зменшенням синтезу антитіл. Який з перерахованих механізмів викликає розвиток аміноацидемії?

- A. Підвищення протеолізу.*
- B. Гіперпротеїнемія.*
- C. Зменшення концентрації амінокислот у крові.*
- D. Підвищення онкотичного тиску в плазмі крові.*
- E. Збільшення ліпопротеїдів низької щільності.*

17. У хворого, який скаржиться на поліурію, виявлений цукор в сечі. Вміст цукру в плазмі крові нормальний. З чим пов'язаний механізм глюкозурії у хворого?

- A. Порушення фільтрації глюкози в клубочковому відділі нефрону.
- B. Порушення реабсорбції глюкози в канальцях нефрону.
- C. Гіперпродукція глюкокортикоїдів наднирниками.
- D. Недостатня продукція інсуліну підшлунковою залозою.
- E. Інсулінорезистентність рецепторів клітин.

18. У хворого 15 років натщесерце концентрація глюкози – 4,8 ммоль/л, через годину після цукрового навантаження – 9,0 ммоль/л, через 2 год – 7,0 ммоль/л, а через 3 год – 4,8 ммоль/л. Ці показники характерні для такого захворювання:

- A. Хвороби Іценко–Кушинга.
- B. –.
- C. Прихованого цукрового діабету.
- D. Цукрового діабету II типу.
- E. Цукрового діабету I типу.

19. Хворого доставили в клініку в коматозному стані. В анамнезі – цукровий діабет II типу впродовж 5 років. Об'єктивно: дихання гучне, глибоке, у видихуваному повітрі відчувається запах ацетону. Вміст глюкози в крові – 15,2 ммоль/л, кетонових тіл – 100 мкмоль/л. Для якого ускладнення цукрового діабету характерні такі клінічні прояви?

- A. Гіперглікемічна кома.
- B. Гіперосмолярна кома.
- C. Печінкова кома.
- D. Кетоацидотична кома.
- E. Гіпоглікемічна кома.

20. У хворого діагностовано цукровий діабет, що супроводжується гіперглікемією. Концентрація якого білка плазми крові дозволить ретроспективно (за 4–8 тиж до обстеження) оцінити рівень глікемії?

- A. С-реактивний білок.
- B. Альбуміни.
- C. Церулоплазмін.
- D. Фібриноген.
- E. Глікозильований гемоглобін.

#### Еталони правильних відповідей на ситуаційні задачі

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>
A	B	C	D	E	A	B	C	D	E

#### Рекомендації щодо оформлення результатів роботи

1. Письмова відповідь на тестові завдання (базовий рівень знань).
2. Результати експерименту оформляють у вигляді протоколу проведення експерименту з визначенням відповідних висновків.
3. Протокол рішення ситуаційних завдань з поясненням правильних відповідей. (заклучний рівень знань).

## Література

### Основна

1. Патофізіологія : підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін. ; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 6-те вид., виправл. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 752 с.
2. Атаман О.В. Патофізіологія : в 2 т. Т. 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Вінниця : Нова Книга, 2012. 592 с.
3. Атаман О.В. Патофізіологія : підручник: в 2 т. Т. 2. Патофізіологія органів і систем. Вид. 2-ге, стер. Вінниця : Нова Книга, 2017. 448 с.
4. Патофізіологія / за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 4-те вид., переробл. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. 752 с.
5. Сімеонова Н.В. Pathophysiology = Патофізіологія; за наук. ред. В.А. Міхньова. Київ : ВСВ «Медицина», 2010. 544 с.
6. General and Clinical Pathophysiology / ed. by A.V. Kubyshkin. Vinnitsia : Nova Knyha Publishers, 2011. 656 p.

### Допоміжна

7. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. Robbins Pathology basis of disease. 8th ed. Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2010. 1450 p.
8. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навч. посіб. Вид. 3-тє, доп. та перероб. Вінниця : Нова Книга, 2010. 547 с.

## 12. ПОРУШЕННЯ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ

**Кількість годин:** 2 академічні години.

**Обґрунтування теми.** порушення водного обміну відносяться до типових порушень обміну речовин в організмі, які супроводжують багато важких захворювань, а також виникають у здорових людей, що знаходяться в надзвичайних обставинах, пов'язаних з обмеженим або повним припиненням надходження води. Відхилення у складі води є одним із небезпечних порушень гомеостазу, які несприятливо позначаються на функціях всіх систем і органів. Нерозпізнані порушення водного обміну є нерідко причиною ускладнень і летального результату різних хвороб. Знання водного балансу має увійти в обов'язкову схему клінічного дослідження при багатьох захворюваннях, що дозволить правильно діагностувати і проводити раціональну терапію по корекції цих порушень.

Різновидом надмірного накопичення позаклітинної рідини є набряк. Вивчення в експерименті набряку дозволяє розкрити основні патогенетичні механізми його розвитку, роль порушень нейрогуморальної регуляції обміну води, показати патогенний характер набряку при локалізації в життєво важливих органах (легенях, гортані, мозку).

**Мета заняття:**

**Загальна** – вміти охарактеризувати порушення водного обміну як типові порушення обміну речовин, набряк як типовий патологічний процес, класифікувати і пояснювати основні патогенетичні механізми набряку.

**Конкретно:**

**Знати:**

1. Класифікація форм порушення водного обміну (дегідратація, гіпергідратація).
2. Визначення поняття «набряк».
3. Етіологічна і патогенетична класифікація набряків.
4. Патогенетичні механізми, які лежать в основі різних видів набряку.
5. Роль нейроендокринної регуляції в порушенні водно-сольового обміну.

**Вміти:**

1. Пояснити поняття «водний баланс», механізми його регуляції.
2. Пояснити роль нейроендокринної регуляції в порушенні водно-сольового обміну
3. Пояснити патогенетичні механізми, які лежать в основі різних видів набряку.
4. Змодельовати набряк легень шляхом внутрішньочеревного введення адреналіну, вибрати фізіологічні показники для оцінки ступеня його розвитку та аналізувати їх механізм. Визначати величину легеневого коефіцієнту. Показати за допомогою наркозу роль нервових механізмів у патогенезі набряку легень.
5. Обґрунтувати патогенетичну терапію при набряках різної етіології.

**Практичні навички:** оцінити показники водно-сольового обміну з визначенням синдромів гіпер- і гіпогідратації, пояснити механізм порушення і обґрунтування клінічного висновку.

**Графологічна структури теми «Порушення водно-сольового обміну» додається.**

**Матеріальне та методичне забезпечення теми:**

1. Лекції.
2. Методичні розробки для викладачів.
3. Методичні вказівки для студентів.
4. Набір тестових завдань для визначення базового рівня знань.
5. Набір ситуаційних задач для визначення заключного рівня знань.
6. Набір задач «КРОК-1».
7. Набір лабораторних досліджень ВСО.
8. Набір схем і таблиць (презентація).
9. Відеофільми.
10. Для експерименту (експериментальні тварини – білі миші – 2; приладдя, матеріали – штатив, пробкова дощечка для фіксації тварин, пінцети, ножиці, затискачі, уретан для наркозу, адреналін, секундомір, ваги).

**Орієнтована карта роботи студентів за темою**

№ з/п	Етап заняття	Навчальний час, хв	Навчальне забезпечення		Місце проведення заняття
			Засоби навчання	Оснащення	
1	Визначення базового рівня знань	10	Письмова відповідь на тестові завдання	Тестові завдання	Навчальна кімната
2	Розбір теоретичного матеріалу	35	Розбір теоретичного матеріалу на основі контрольних питань теми, ситуаційних завдань, завдань «КРОК-1»	Контрольні питання теми, завдання «КРОК-1», ситуаційні задачі	
3	Практична частина (проведення експерименту)	30	Введення і підготовка до постановки експерименту. Постановка експерименту. Обговорення результатів експерименту та формулювання висновків	Експериментальні тварини – білі миші – 2; штатив, пробкова дощечка для фіксації тварин, пінцети, ножиці, затискачі, уретан для наркозу, адреналін, секундомір, ваги	
4	Визначення заключного рівня знань і умінь. Підбиття підсумків	15	Визначення вихідного рівня сформованості знань і умінь	Задачі «КРОК-1», ситуаційні задачі	

**Водний баланс організму складається з трьох процесів:**

- надходження води в організм з їжею і питвом;
- утворення води при обміні речовин (так звана ендогенна вода);
- виділення води з організму.

**Порушення водного обміну** позначаються як *позитивний* (гіпергідратація – накопичення в організмі надлишку води) або *негативний* (гіпогідратація – дефіцит в організмі води) **баланс**.

**Регуляція обміну води.** Система регуляції обміну води має адаптивну мету: підтримка оптимального обсягу рідини в організмі. Функція системи регуляції водного обміну тісно пов'язана з системами контролю сольового обміну і осмотичного тиску. Система регуляції обміну води в організмі включає центральну, аферентну і еферентну ланки.

**Центральна ланка – центр спраги** (водорегулюючий) знаходиться в передньому відділі гіпоталамуса і пов'язаний з ділянками кори ГМ, які беруть участь у формуванні почуття спраги або водного комфорту.

**Аферентна ланка** – чутливі нервові закінчення і нервові волокна від різних органів і тканин організму. Від **рецепторів різного типу** (*хемо-, осмо-, баро-, терморекцепторів* і деяких інших) аферентний імпульс надходить до нейронів гіпоталамуса. Регуляторні стимули від нейронів центру спраги (нервові і гуморальні) адресуються **ефекторним структурам**.

**Еферентна ланка** – це нирки, потові залози, кишечник, легені, тобто органи, що забезпечують усунення відхилень вмісту води і солей в організмі. Важливими регуляторами головного механізму зміни обсягу води в організмі – **екскреторної функції нирок** є *антидіуретичний гормон (АДГ), система «ренін-ангіотензин-альдостерон» (РААС), передсердний натрійуретичний фактор (атріопептин), КА, Пг, мінералокортикоїди*.

### ВИДИ ПОРУШЕНЬ ВОДНОГО БАЛАНСУ

Всі різновиди порушень водного обміну – **дисгідрії** – поділяють на *гіпогідратацію (зневоднення)* і *гіпергідратацію (гіпергідрія)*. Кожна з типових форм дисгідрії характеризується за двома важливими критеріями:

**1. Осмоляльність позаклітинної рідини.** За цим критерієм виділяють три форми дисгідрії:

- гіпоосмоляльну (осмоляльність плазми менше 280 мосм/кг H<sub>2</sub>O);
- гіперосмоляльну (осмоляльність плазми крові більше 300 мосм/кг H<sub>2</sub>O);
- ізоосмоляльну.

**2. Сектор організму, в якому переважно розвивається дисгідрія.** Відповідно до цього критерію розрізняють *клітинну, позаклітинну, змішану (асоційовану) форми гіпо- або гіпергідратації*.

**1. Гіпогідратація.** Для неї характерний *негативний водний баланс*, переважання втрати води над її надходженням в організм.

**Причини гіпогідратації:** недостатнє надходження води в організм і підвищена її втрата.

**Недостатнє надходження води** в організм спостерігається у випадках:

- *водному голодуванні* – дефіциті введення в організм рідини з їжею і питвом;

- *нервово-психічних захворюваннях* або травмах, що знижують або усувають відчуття спраги;

- *соматичних хворобах*, що перешкоджають прийому їжі і питва рідин.

**Підвищена втрата води організмом** спостерігається у випадках:

- *тривалій поліурії* (НН, ЦЦ; неправильному застосуванні діуретиків);

- *шлунково-кишкових розладах* (слинотечі, повторній блювоті, хронічних проносах, свищів шлунка і/або кишечника);

- *масивній крововтраті*;

- *значному потовиділенні*;

- *гіпертермічних станах*, включаючи гарячку (збільшення температури тіла на 1 °С призводить до виділення 400–500 мл поту на добу, одночасно до збільшення діурезу, розвитку блювання і/або проносу);

- *втрату великої кількості лімфи* (великих опіках).

**Види гіпогідратації** залежно від **осмоляльності позаклітинної рідини** мають три її варіанти: *гіпоосмоляльну, гіперосмоляльну, ізоосмоляльну*.

**1. Гіпоосмоляльна гіпогідратація** – переважають втрати організмом солей порівняно із втратами H<sub>2</sub>O і зниженням осмоляльності позаклітинної рідини.

**Причини:**

- *гіпоальдостеронізм* (хвороба Аддісона);

- *повторна нестримна блювота* (втрата Na<sup>+</sup> і K<sup>+</sup>);

- *сечовиснаження* (ЦД, НД), з екскрецією солей K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, глюкози, альбуміну;

- *профузні проноси* (з втратою кишкового соку, що містить K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> та ін.);

- *необґрунтоване проведення діалізу* (гемодіалізу або перитонеального діалізу з низькою осмоляльністю діалізних розчинів, що призводить до дифузії іонів з плазми крові у рідину для діалізу);

- *корекція ізоосмоляльної гіпогідратації розчинами* зі зниженим вмістом солей.

**Наслідки і прояви гіпоосмоляльної гіпогідратації:**

- *зменшення ОЦК*;

- *збільшення в'язкості крові і підвищення гематокриту (Ht)*;

- *розлади центральної, органотканинної і мікрогемодинаміки*, що є прямим наслідком зменшення ОЦК, підвищення в'язкості крові, а також гіпоперфузії судин кров'ю і характеризуються:

- *зниженням ударного і хвилинного викидів серця*;

- *гіпоперфузією органів і тканин*;

- *порушенням циркуляції крові в судинах мікроциркуляторного русла*;

- *розлади КОС* (негазовий видільний алкалоз при блювоті шлунковим вмістом; негазовий видільний ацидоз при проносах);

- *гіпоксія* (циркуляторна, гемічна, респіраторна, тканинна);

- сухість СО та шкіри,
- зменшення еластичності і тургору шкіри, м'язів,
- западання і м'якість очних яблук;
- зниження добової сечі.

Всі ці прояви є результатом гіпогідратації організму, зменшення обсягу міжклітинної рідини і ОЦК, а також зниження перфузійного і гемодинамічного тиску в артеріолах і прекапілярах.

**2. Гіперосмоляльна гіпогідратація** – переважають втрати організмом рідини порівняно з втратами солей з наростанням осмоляльності міжклітинної рідини (транспорту  $H_2O$  з клітин в позаклітинний простір). У цих умовах може розвинутися загальна (*клітинна і позаклітинна*) гіпогідратація організму.

**Причини:**

- недостатнє вживання  $H_2O$  (сухе голодування з відмовою від споживання рідини; недостатність питної  $H_2O$  під час бойових дій, стихійних лих тощо);
- *гіпертермічні стани*, що супроводжуються рясним потовиділенням;
- *поліурія* (нирковий діабет, ЦД);
- *тривала ШВЛ недостатньо зволоженою газовою сумішшю*;
- *пиття морської води* в умовах гіпогідратації організму;
- *парентеральне введення розчинів з підвищеною осмоляльністю*.

**Наслідки і прояви гіперосмоляльної гіпогідратації:**

- зниження ОЦК;
- підвищення в'язкості крові і Нт;
- системні розлади кровообігу (центрального, органотканинного, мікроциркуляторного);
- порушення КОС в результаті порушень гемодинаміки, дихання і обміну речовин;
- гіпоксія.

Таким чином, прояви гіперосмоляльної гіпогідратації багато в чому схожі з такими при гіпоосмоляльній гіпогідратації. Однак *значна гіпогідратація клітин і загибель частини їх при гіперосмоляльній гіпогідратації призводять до більш тяжкого її клінічного перебігу*. У зв'язку з цим при гіперосмоляльній гіпогідратації розвиваються і деякі інші ознаки, а саме:

- *гарячка* внаслідок вивільнення пірогенів з пошкоджених клітин;
- *нервово-психічні розлади* (психомоторне збудження, занепокоєння, страх смерті, сплутаність і втрата свідомості);
- *болісна, непереборна спрага* внаслідок поза- і внутрішньоклітинної гіпогідратації; це змушує пацієнта пити будь-яку рідину (морську та іншу непридатну для пиття воду, нечистоти і т.п.), що ще більше погіршує його стан.

*Гіперосмоляльна гіпогідратація розвивається швидше і має більш важкий перебіг у дітей*, що пояснюється більш високою інтенсивністю виведення з їх організму рідини через нирки, шкіру, легені порівняно з дорослими (при розрахунку на одиницю поверхні тіла).

**3. Ізоосмоляльна гіпогідратація** – відбувається приблизно еквівалентне зменшення в організмі і  $H_2O$ , і солей.

**Причини:**

• *гостра масивна крововтрата на її початковій стадії* (до розвитку екстрених механізмів компенсації);

- *повторне блювання;*
- *профузний пронос;*
- *опіки великої площі;*
- *поліурія*, викликана підвищеними дозами сечогінних препаратів.

**Наслідки і прояви ізоосмоляльної гіпогідратації**, які зумовлені зменшенням обсягу позаклітинної рідини і як наслідок – розладами кровообігу.

- зменшення ОЦК;
- підвищення в'язкості крові;
- порушення центральної, органотканинної і мікрогемодинаміки;
- розлади КОС;
- гіпоксія (особливо після масивної крововтрати).

**Швидке включення компенсаторних механізмів** усуває або суттєво зменшує ступінь гіпогідратації і вираженість її проявів.

**Механізми компенсації гіпогідратації:**

- активація нейронів центру спраги гіпоталамуса;
- активація системи «ангіотензин–альдостерон».

**Спрага.** Відчуття спраги формується при дефіциті вже 1–2 % води й істотно посилюється при гіпернатріємії (гіперосмоляльності); дефіцит 2,5–4,0 л води викликає тяжке, болісне відчуття спраги.

**Причини спраги:**

- підвищення осмоляльності позаклітинної рідини (більше за 285 мосм/кг  $H_2O$ );
- зниження вмісту  $H_2O$  у клітинах;
- зменшення рівня ангіотензину II в плазмі крові.

При активації нейронів центру спраги гіпоталамуса відбувається збільшення синтезу в нейронах супраоптичних і суправентрикулярних ядер гіпоталамуса АДГ (**вазопресину**) і його виділення у кров. Це призводить до **збільшення реабсорбції води і вазоконстрикції**, що зменшує ступінь дегідратації.

**II. Гіпергідратація** – це **позитивний водний баланс**, переважання надходження води в організм порівняно з її екскрецією і втратами.

**Види гіпергідратації.** Залежно від **осмоляльності позаклітинної рідини** виділяють три варіанти гіпогідратації: *гіпоосмоляльну, гіперосмоляльну, ізоосмоляльну*.

**1. Гіпоосмоляльна гіпергідратація** характеризується надлишком в організмі позаклітинної рідини зі зниженою осмоляльністю. Збільшення об'єму рідини відбувається як у поза-, так і у внутрішньоклітинному секторі, тому що надлишок позаклітинної рідини за градієнтом осмотичного і онкотичного тиску надходить в клітини.

**Причини:**

- надмірне введення в організм рідин зі зниженим вмістом в них солей або їх відсутністю («водне отруєння»);
- підвищений вміст в крові АДГ у зв'язку з його гіперпродукцією в гіпоталамусі;
- ниркова недостатність (НН);
- виражена недостатність кровообігу з розвитком набряків.

**Наслідки гіпоосмоляльної гіпергідратації** – збільшення ОЦК (гіперволемія) і гемодилуція (обумовлені транспортом  $H_2O$  в судинне русло в зв'язку з більш високим осмотичним і онкотичним тиском крові в порівнянні з міжклітинною рідиною).

**Прояви гіпоосмоляльної гіпергідратації:**

- поліурія – підвищене виділення сечі в зв'язку зі збільшенням фільтраційного тиску у клубочках; поліурія може бути відсутня на гіпо- або ануричній стадії НН;
- гемоліз еритроцитів;
- поява в плазмі крові внутрішньоклітинних компонентів (ферментів та інших макромолекул) у зв'язку з пошкодженням і руйнуванням клітин різних тканин і органів;
- блювання і діарея внаслідок інтоксикації організму;
- психоневрологічні розлади: млявість, апатія, порушення свідомості, нерідко судоми. Зазначені розлади є результатом пошкодження клітин ГМ у зв'язку з їх набуханням.

**Гіпоосмоляльний синдром** розвивається при зниженні осмоляльності плазми крові до 280 мосм/кг  $H_2O$  і нижче, як правило, в результаті гіпонатріємії (цей синдром може спостерігатися як при гіпо- так і при гіпергідратації організму).

**Причини:**

- гіпоальдостеронізм (рівень  $Na^+$  в організмі знижений);
- значна втрата організмом  $Na^+$  (при інтенсивному потовиділенні, блюванні, діарейі);
- гемодилуція рідинами зі зниженим вмістом  $Na^+$  (падіння осмоляльності плазми крові нижче 250 мосм/кг  $H_2O$  загрожує розвитком необоротних змін в організмі і його загибеллю).

**2. Гіперосмоляльна гіпергідратація** характеризується підвищеною осмоляльністю позаклітинної рідини, що перевищує таку в клітинах.

**Причини:**

- вимушене вживання морської води;
- введення в організм розчинів з підвищеним вмістом солей без контролю їх складу в плазмі крові;
- гіперальдостеронізм, що приводить до надлишкової реабсорбції в нирках  $Ka^+$ ;
- НН, що супроводжується зниженням екскреції солей.

Зазначені чинники обумовлюють зростання обсягу і осмоляльності позаклітинної рідини. Останнє веде до гіпогідратації клітин (в результаті виходу рідини з них в позаклітинний простір за градієнтом осмотичного тиску). Таким чином, розвивається **змішана (асоційована) дисгідрія**: позаклітинна гіпергідратація і внутрішньоклітинна гіпогідратація.

***Наслідки і прояви гіперосмоляльної гіпергідратації:***

- збільшення обсягу плазми крові;
- гіперволемія (збільшення ОЦК);
- підвищення серцевого викиду;
- зростання АТ;
- збільшення центрального венозного тиску крові;
- внутрішньоклітинна гіпергідратація і збільшення обсягу міжклітинної рідини (у зв'язку з СН – набряк мозку і набряк легенів);
- гіпоксія (циркуляторна, дихальна);
- нервово-психічні розлади, обумовлені пошкодженням мозку в зв'язку з його набряком, наростаючою гіпоксією та інтоксикацією організму;
- сильна спрага, що розвивається у зв'язку з гіперосмоляльністю плазми крові і гіпогідратацією клітин.

***Додаткове надходження  $H_2O$  в організм в цих умовах посилює тяжкість стану пацієнта!***

***Гіперосмолярний синдром*** спостерігається у випадках зростання осмоляльності плазми крові (найчастіше внаслідок надлишку  $Na^+$  і/або глюкози) понад 300 мосм/кг  $H_2O$  (як при гіпер-, так і при гіпогідратації). Одночасно виявляються ознаки гіпогідратації клітин.

***Причини розвитку синдрому:***

- гіперальдостеронізм (первинний при пухлинах кори надниркових залоз, так і вторинний при нирковій гіпертензії, гіпокаліємії, СН);
- НН (на тлі гломерулонефриту) з порушенням екскреції  $Na^+$ ,  $K^+$  та деяких інших;
- надмірне вживання солей натрію з їжею;
- тривалий прийом препаратів мінерало- або глюкокортикоїдів;
- ЦД (що супроводжується гіперосмією внаслідок гіпернатріємії і гіперглікемії).

**3. Ізоосмоляльна гіпергідратація** характеризується збільшенням обсягу позаклітинної рідини з нормальною осмоляльністю.

***Причини:***

- вливання великої кількості ізотонічних розчинів;
- недостатність кровообігу, що призводить до збільшення обсягу позаклітинної рідини;
- підвищення проникності стінок мікросудин, що полегшує фільтрацію рідини в прекапілярних артеріолах;
- гіпопротеїнемія, при якій рідина за градієнтом онкотичного тиску транспортується із судинного русла у міжклітинний простір;

- *хронічний лімфостаз*, при якому спостерігається гальмування відтоку міжклітинної рідини в лімфатичні судини.

Названі та деякі інші фактори викликають збільшення ОЦК і міжклітинної рідини. Гіпергідратація, що розвивається, може швидко усуватися за умови оптимального стану системи регуляції водного обміну.

***Наслідки і прояви ізоосмолярної гіпергідратації:***

- збільшення об'єму крові: її загальної і циркулюючої фракцій (олігоцитемічна гіперволемія);

- підвищення АТ, обумовлене гіперволемією, збільшенням серцевого викиду і ЗПСО;

- розвиток СН, особливо при тривалій гіперволемії;

- формування набряків.

***Механізми компенсації гіпергідратації.*** Загальним механізмом компенсації гіпергідратації в першу чергу є **стимуляція діурезу**, що досягається різними шляхами, в тому числі **зниженням синтезу і секреції вазопресину (АДГ)**.

Реакції компенсації активуються при гіпергідратації. Вони дієздатні зазвичай в умовах легкої і помірної гіпергідратації. У разі її виражених варіантах потрібне проведення енергійних лікарських заходів.

**Набряк** – одна з найбільш частих форм гіпергідратації, типова форма порушення водного балансу організму, що характеризується накопиченням надлишку рідини в міжклітинному просторі і/або порожнинах тіла.

Набрякла рідина може мати різний склад і консистенцію:

- **транссудату** – бідна білком (менше 2 %);

- **ексудату** – багата білком (більше 3 %), часто містить формені елементи крові;

- **слизу**, що є сумішшю води і колоїдів сполучної тканини, що містять гіалуронову і хондроїтинсірчану кислоти – слизовий набряк, або мікседема, яка розвивається при дефіциті в організмі йодовмісних гормонів ЩЗ.

**Класифікація набряків.** Набряки класифікують залежно від їх локалізації, поширеності, швидкості розвитку і за основним патогенетичним фактором розвитку набряку.

**1. Залежно від місця розташування набряку** розрізняють анасарку і водянки.

*Анасарка* – набряк підшкірної клітковини.

*Водянка* – набряк порожнини тіла (скупчення в ній транссудату).

*Асцит* – скупчення надлишку транссудату в черевній порожнині.

*Гідроторакс* – накопичення транссудату в грудній порожнині.

*Гідроперикард* – надлишок рідини в порожнині навколосерцевої сумки.

*Гідроцеле* – накопичення транссудату між листками серозної оболонки яєчка.

*Гідроцефалія* – надлишок рідини в шлуночках ГМ (внутрішня водянка мозку) і/або між мозком і черепом – в субарахноїдальному або субдуральному просторі (зовнішня водянка).

**II. Залежно від поширеності розрізняють** місцевий і загальний набряки.

*Місцевий* – в тканині або органі у місці розвитку запалення або алергічної реакції.

*Загальний* – накопичення надлишку рідини в усіх органах і тканинах (гіпопротеїнемічні набряки при печінковій недостатності або нефротичному синдромі).

**III. Залежно від швидкості розвитку набряку говорять про** блискавичний, гострий розвиток або хронічний перебіг набряку:

*Блискавичний* – розвивається протягом декількох секунд після впливу (наприклад, після укусу комах або змій).

*Гострий* – розвивається зазвичай в межах години після дії причинного фактора (наприклад, набряк легенів при гострому інфаркті міокарда).

*Хронічний* – формується протягом декількох діб або тижнів (нефротичний, набряк при голодуванні).

**IV. Залежно від основного патогенетичного чинника** розрізняють гідродинамічні, лімфогенні, онкотичні, осмотичні та мембраногенні набряки.

#### **Патогенетичні фактори розвитку набряків**

**1. Гідродинамічний фактор** *розвитку набряків.*

Гідродинамічний (гемодинамічний, гідростатичний, механічний) фактор характеризується збільшенням ефективного гідростатичного тиску.

**Причини активації гідродинамічного фактору набряків:**

Підвищення венозного тиску:

*Загальний венозний тиск* підвищується при СН у зв'язку зі зниженням його скорочувальної і насосної функцій серця.

*Місцевий венозний тиск* підвищується під час обтурації венозних судин (тромбоз або емболом) і здавлення вен і/або венул (пухлиною, рубцем, набряклою тканиною). Збільшення ОЦК (гіперволемія, поліцитемія, «водне отруєння»).

**Механізми реалізації гідродинамічного фактору набряків**

Гальмування резорбції інтерстиціальної рідини в посткапілярах і венулах в результаті підвищення ефективного гідростатичного тиску (ЕГТ) – різниці між гідростатичним тиском міжклітинної рідини (воно нижче атмосферного і дорівнює в середньому 7 мм рт. ст.) і гідростатичним тиском крові у мікросудинах. У нормі ЕГТ складає в артеріальній частині мікросудин 36–38 мм рт. ст., а у венозній – 14–16 мм рт. ст.

Резорбція рідини у венозній частині капіляра потенціюється ефективною онкотичною всмоктуючою силою крові (ЕОВС). Вона дорівнює 19–22 мм рт. ст. і є різницею онкотичного тиску крові (25–28 мм рт. ст.) та інтерстиціальної рідини (близько 6 мм рт. ст.).

Там, де ЕГТ більше ЕОВС, здійснюється фільтрація  $H_2O$  у міжклітинний простір (в нормі це відбувається в артеріолах і прекапілярах). У мікросудинах, де ЕГТ менше ЕОВС, відбувається резорбція рідини з інтерстицію в просвіт мікросудин (в нормі – у посткапіляри і венули).

При різних формах патології НГТ може збільшуватися. У зв'язку з цим гальмується резорбція інтерстиціальної рідини у венозній частині капіляра: у міжклітинному просторі накопичується  $H_2O$  – розвивається набряк. Збільшується фільтрація крові в артеріальній частині капіляра внаслідок підвищення ЕГТ. Як правило, цей механізм активується при значному зростанні ОЦК і/або АТ. Знижується тургор тканин (є важливим фактором, що потенціє механізм фільтрації рідини із судини в тканину).

**2. Лімфогенний фактор** характеризується утрудненням відтоку лімфи від тканин внаслідок механічної перешкоди, або надлишкового утворення лімфи.

**Причини включення лімфогенного фактора:**

- Вроджена гіпоплазія лімфатичних судин і вузлів.
- Здавлення лімфатичних судин.
- Емболія лімфатичних судин.
- Пухлина ЛВ (лімфома або лімфосаркома), метастази пухлин інших тканин.
- Підвищення центрального венозного тиску (СН, збільшенні внутрішньогрудного тиску).
- Спазм стінок лімфатичних судин (активація САС, стреси, неврози; феохромоцитома).
- Значна гіпопротеїнемія (менше 35–40 г/л при нормі 65–85 г/л). Це є результатом зростання струму рідини з судин в інтерстиціальний простір за градієнтом онкотичного тиску. Внаслідок цього значно підвищується утворення лімфи у тканинах.

**Механізми реалізації лімфогенного патогенетичного фактора**

*Динамічна лімфатична недостатність* обумовлена значним зростанням лімфоутворення. При цьому лімфатичні судини не здатні транспортувати в загальний кровотік істотно збільшений обсяг лімфи (нефротичний синдром або печінкова недостатність).

*Механічна лімфатична недостатність* є наслідком механічної перешкоди відтоку лімфи по судинах в результаті їх здавлення або obturaції. Формування такого набряку на нижніх кінцівках позначають як *слоновість*.

**3. Онкотичний фактор розвитку набряку.** Для онкотичного (гіпоальбумінемічного, гіпопротеїнемічного) фактора розвитку набряку характерне зниження онкотичного тиску крові та/або збільшення його в міжклітинній рідині. **Причини включення онкотичного фактора.**

*Фактори, що знижують онкотичний тиск крові в результаті гіпопротеїнемії.* Гіпопротеїнемія (внаслідок гіпоальбумінемії), яка найбільш часто є наслідком: а) *недостатності надходження білків в організм при загальному або білковому голодуванні; порушення порожнинного і/або мембранного травлення;* б) *зниження синтезу альбумінів у печінці (при впливі гепатотропних отрут, цирозі);* в) *надмірної втрати білка організмом (нефротичний синдром, великі опіки, розлад травлення в шлунку і кишечнику).*

**Фактори, що підвищують онкотичний тиск інтерстиціальної рідини.** Ці причини мають в основному регіонарне значення і викликають або потенціюють розвиток місцевих набряків. Гіперонкія інтерстиціальної рідини є результатом:

- надлишкового транспорту білків плазми крові в міжклітинний простір, що обумовлено підвищенням проникності стінок мікросудин (запалення або місцевих алергічних реакцій);

- дії деяких хімічних речовин (хлору, фосгену, люїзиту);

- попаданні в тканину отрут комах і плазунів;

- впливі отрут мікробів (збудників дифтерії або сибірки).

- виходу в міжклітинну рідину білків клітин при їх пошкодженні або руйнуванні (запалення, ішемія, алергія);

- збільшення гідрофільності білкових міцел інтерстиціальної рідини при накопиченні в інтерстиції надлишку деяких іонів ( $H^+$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ , дефіциті в міжклітинному просторі іонів  $Ca^{2+}$  надлишку БАР (гістаміну і серотоніну);

- дефіциті йодовмісних тиреоїдних гормонів.

**4. Осмотичний фактор розвитку набряку** полягає або в підвищенні осмоляльності інтерстиціальної рідини, або в зниженні осмоляльності плазми крові, або в поєднанні того й іншого.

**Причини включення осмотичного фактору набряку**

**Фактори, що знижують осмотичний тиск крові.**

- Парентеральне введення великих обсягів розчинів, що містять солі в недостатній кількості. В реальній клінічній практиці це зустрічається надзвичайно рідко.

- Гіперпродукція АДГ може спостерігатися при підвищенні внутрішньочерепного тиску, пошкодженні структур гіпоталамуса (особливо нейронів його супраоптичних ядер), після енцефалітів. Підвищення у зв'язку з цим продукції АДГ в гіпоталамусі і його рівня в крові стимулює надлишкову реабсорбцію  $H_2O$  в нирках. Однак і в даному випадку, як правило, в нирках підвищена і реабсорбція, що перешкоджає розвитку гіпоосмії крові.

**Фактори, що підвищують осмоляльність інтерстиціальної рідини:**

- Вихід з пошкоджених або зруйнованих клітин осмотично високоактивних речовин (іонів  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ , глюкози, МК, азотистих сполук).

- Підвищення дисоціації в інтерстиціальній рідині солей і органічних сполук (в умовах гіпоксії або ацидозу).

- Зниження відтоку осмотично активних речовин (іонів, органічних і неорганічних сполук) від тканин в результаті розладів мікроциркуляції. Зазвичай це спостерігається при уповільненні відтоку крові по венулах.

- Транспорт  $Na^+$  з плазми крові в інтерстиціальну рідину. Це може спостерігатися при гіперальдостеронізмі, коли іони  $Na^+$  переміщуються з крові в міжклітинний простір за градієнтом концентрації. Якщо це поєднується із гальмуванням ефектів альдостерону у клітинах (що полягає в активації перенесення в них  $Na^+$  з міжклітинної рідини), то осмотичний

тиск в інтерстиції може підвищитися (в умовах гіпоксії, ішемії або венозної гіперемії тканин).

**Механізм реалізації осмотичного фактора розвитку набряку** полягає у надмірному транспорті  $H_2O$  з клітин і судин мікроциркуляторного русла у міжклітинну рідину за градієнтом осмотичного тиску (більш високого в інтерстиції).

Даний механізм включається як компонент патогенезу при серцевому, нирковому (нефритичному), печінковому та інших набряках. При зазначених видах набряків виявляється збільшення обсягу позаклітинної рідини.

**5. Мембраногенний фактор розвитку набряку** характеризується істотним підвищенням проникності стінок судин мікроциркуляторного русла для  $H_2O$ , дрібно- і великомолекулярних речовин (найбільше значення серед останніх мають білки).

#### **Причини підвищення проникності стінок мікросудин:**

- Ацидоз. В умовах значного збільшення концентрації іонів  $H^+$  зростає неферментний («кислотний») гідроліз основної речовини базальної мембрани судинної стінки, що призводить до її розпушення і як наслідок – до зростання проникності.

- Підвищення активності ферментів в стінці мікросудин і/або прилеглих до них тканин (вираженій гіпоксії, ацидозі, лабілізаторів лізосом (лізофосфоліпідів, продуктів ліпопероксидації, протеолітичних ферментів).

- Перерозтягнення стінок мікросудин, що спостерігається у випадках:

- розвитку артеріальної гіперемії нейроміопаралітичного типу (тобто в умовах тривалого зниження нейрогенного і м'язового тону артерій і прекапілярів).

- венозної гіперемії і лімфостазу.

#### **Механізми реалізації мембраногенного фактора розвитку набряку.**

*Полегшення фільтрації води з крові і лімфи в інтерстиціальний простір.* Однак цей механізм може бути збалансований підвищенням реабсорбції  $H_2O$  у венозному відділі капілярів у зв'язку з витонченням їх стінок.

*Збільшення виходу молекул білка з мікросудин в міжклітинну рідину.*

Це веде до зниження онкотичного тиску плазми крові і лімфи і одночасно до розвитку гіперонкції міжклітинної рідини. В умовах підвищеної проникності стінок мікросудин рідина з них інтенсивно надходить у міжклітинний простір за градієнтом онкотичного тиску. Саме такий механізм (крім інших) лежить в основі розвитку набряку тканин при їх запаленні, місцевих алергічних реакціях, укусах комах і змій, дії деяких отруйних речовин, чистого кисню.

У клінічній практиці, як правило, не трапляються набряки, що розвиваються на основі тільки одного з описаних вище патогенетичних факторів. У зв'язку з цим у кожному конкретному випадку при наявності набряку виділяють: 1) ініціальний (стартовий, первинний) патогенетичний фактор у даного пацієнта і 2) патогенетичні фактори, що включаються в процесі розвитку набряку вторинно.

### **Патогенез набряків при серцевій недостатності (СН).**

СН – стан, при якому серце не забезпечує потреби органів і тканин у кровопостачанні, адекватному їх функціонуванню та рівні пластичних процесів і характеризується зменшенням серцевого викиду (ХОК) та первинно циркуляторною гіпоксією.

*Причини включення гідродинамічного фактора:* системне підвищення венозного тиску у зв'язку зі зниженням скорочувальної функції серця; збільшення ОЦК. Це закономірно супроводжується розвитком циркуляторної гіпоксії, еритроцитозом, збільшенням ОЦК.

#### ***Ініціальний і основний патогенетичний фактор – гемодинамічний.***

*Механізми реалізації:* гальмування резорбції рідини з міжклітинного простору у венозній частині капілярів, що є результатом підвищення в них венозного тиску і як наслідок – ЕГТ; збільшення фільтрації рідини в артеріальній частині капілярів. Останнє обумовлене підвищенням в артеріальній ділянці мікросудинного русла ЕГТ у зв'язку зі зростанням ОЦК (внаслідок еритроцитозу в умовах гіпоксії).

Таким чином, **розвиток набряку при СН** є результатом поєднаної і взаємопотенціуючої дії всіх патогенетичних факторів: *гідродинамічного, осмотичного, онкотичного, мембраногенного і лімфогенного.*

### **Патогенез набряку легенів**

Набряк легенів розвивається досить швидко, у зв'язку з цим він чреватий загальною гострою гіпоксією і суттєвими розладами КОС.

*Причини набряку легенів:* 1) лівошлуночкова або загальна серцева недостатність (інфаркт міокарда; вади серця; ексудативний перикардит; гіпертензивний криз; аритмії (пароксизмальна шлуночкова тахікардія); 2) токсичні речовини, що підвищують проникність стінок мікросудин легень (бойові ОР – фосген, фосфорорганічні сполуки, чадний газ, чистий кисень під високим тиском).

#### **Механізм розвитку набряку легенів**

*А. Внаслідок гострої СН.*

#### ***Ініціальний і основний патогенетичний фактор – гемодинамічний.***

Він характеризується:

- 1) зниженням скорочувальної функції міокарда ЛШ;
- 2) збільшенням в ньому залишкового об'єму систоли крові в ЛШ;
- 3) підвищенням КДО і КДТ;
- 4) збільшенням тиску крові в судинах малого кола кровообігу вище 25–30 мм рт. ст.;
- 5) зростанням ЕГТ.

При перевищенні ім ЕОВС трансудат надходить у міжклітинний простір легенів (розвивається інтерстиціальний набряк). При накопиченні в інтерстиції великої кількості набряклої рідини (інтерстиціальний набряк) вона проникає між клітинами ендотелію і епітелію альвеол, заповнюючи порожнини останніх ( *альвеолярний набряк*). У зв'язку з цим порушується

газообмін у легенях, розвиваються дихальна гіпоксія (посилююча циркуляторна) і ацидоз. Це вимагає вже при перших ознаках набряку легенів проведення невідкладних лікарських заходів.

*Б. Під впливом токсичних речовин.*

**Ініціальний і основний патогенетичний фактор – мембраногенний,** що призводить до підвищення проникності стінок мікросудин внаслідок дії токсичних речовини; висока концентрація кисню, особливо під підвищеним тиском. Так, при  $pO_2$  дихальної суміші вище 350 мм рт. ст. розвиваються набряк легенів і крововиливи в них. Використання 100 % кисню при ШВЛ призводить до розвитку вираженого інтерстиціального і альвеолярного набряків у поєднанні з ознаками деструкції ендотелію і альвеолоцитів. Тому для лікування гіпоксичних станів застосовують газові суміші з 30–50 % концентрацією  $O_2$ .

*Фактори, що підвищують проникність стінок судин:* ацидоз, в умовах якого потенціюється неферментний гідроліз основної речовини базальної мембрани мікросудин; підвищення активності гідролітичних ферментів; утворення «каналів» між круглими пошкодженими клітинами ендотелію.

### **Патогенез набряку при нефрозах**

Нефрози – патологія нирок первинно незапального генезу, яка характеризується дифузною деструкцією паренхіми нирок внаслідок: первинного ушкодження нирок (фокального гломерулосклерозу), вторинної альтерації ниркової тканини (ЩД, імунопатологічних станів, амілоїдозу, інтоксикації деякими ЛЗ).

### **Ініціальний патогенетичний фактор набряку – онкотичний.**

*Причини розвитку набряку при нефрозі:* 1) підвищення проникності мембран ниркових клубочків для білка (альбуміни, глобуліни, трансферин, гаптоглобін, церулоплазмін та ін.); 2) порушення реабсорбції білків в канальцях нирок.

### **Патогенез набряків**

- Втрата організмом білка з сечею (добова протеїнурія досягає 35–55 г при нормі не більше 50 мг).
- Зниження концентрації білка в плазмі крові (гілопротеїнемія знижувалася до 20–25 г/л при нормі 65–85 г/л).
- Зменшення ЕОВС.
- Збільшення фільтрації води в мікросудинах і накопичення її надлишку в міжклітинному просторі і порожнинах тіла (набряк).
- Здавлення лімфатичних судин набряклою тканиною з розвитком механічної лімфатичної недостатності і наростанням ступеня набряку тканин.
- Зменшення ОЦК (гіповолемія).
- Активізація судинних барорецепторів, яка обумовлює посилення реабсорбції  $Na^+$  в канальцях.

- Зниження кровотоку в нирках внаслідок гіповолемії активує систему РААС, що потенціює реабсорбцію  $\text{Na}^+$  в нирках.
- Збільшення  $[\text{Na}^+]$  в плазмі крові (гіпернатріємія) активує осморорефлекс.
- Стимуляція синтезу в нейронах гіпоталамуса і виділення в кров АДГ.
- Активація реабсорбції  $\text{H}_2\text{O}$  в каналцях нирок.
- Збільшення ЕГТ в мікросудинах тканин потенціює накопичення трансудату в інтерстиціальному просторі.
- Транспорт  $\text{H}_2\text{O}$  з судин мікроциркуляторного русла в інтерстиції підвищує ступінь гіповолемії і лімфатичної недостатності.

Таким чином, у процесі формування нефротичного набряку замикаються порочні патогенетичні ланки, що потенціюють його розвиток, а в розвитку нефротичного набряку беруть участь онкотичний, гідростатичний і лімфогенний патогенетичні фактори.

### **Патогенез набряку при нефритах**

Нефрити – група захворювань, що характеризуються дифузним ураженням нирок первинно запального і/або імунозапального генезу.

*Причина набряку:* порушення кровообігу в нирках (частіше – ішемія) при запальних або імунозапальних захворюваннях – гострому або хронічному дифузному гломерулонефриті. При цьому відзначається здавлення тканини нирки (в тому числі її судин) запальним ексудатом. Ригідна капсула нирки розтягується погано, внаслідок цього навіть невелика кількість ексудату викликає здавлення її паренхіми, що веде до порушень кровопостачання нирок, клітини ЮГА.

### *Патогенез набряків*

**Ініціальний патогенетичний фактор – гідростатичний** (внаслідок зниження кровопостачання клітин ЮГА):

- Стимуляція синтезу і виділення в кров реніну клітинами ЮГА.
- Утворення під впливом реніну ангіотензину I, який за участю ферменту (АПФ) трансформується в ангіотензин II (переважно в легенях і стінках судин) і ангіотензин III.
- Стимуляція ангіотензином II виділення альдостерону клітинами клубочкової зони кори надниркових залоз.
- Збільшення реабсорбції  $\text{Na}^+$  в каналцях нирки з розвитком гіпернатріємії.
- Активація осморорефлекса, що супроводжується виділенням в кров АДГ.
- Зростання реабсорбції  $\text{H}_2\text{O}$  в каналцях нирок з розвитком гіперволемії.
- Збільшення ЕГТ, що обумовлює підвищення фільтрації рідини в артеріальній частині капіляра і гальмування реабсорбції води у венозній.
- Накопичення надлишку інтерстиціальної рідини – набряк.
- Зменшення обсягу клубочкової фільтрації з потенціюванням гіперволемії внаслідок зниження числа функціонуючих нефронів, що пошкоджуються при розвитку гломерулонефриту.

- Поширене підвищення проникності стінок мікросудин (генералізований капілярит), що полегшує транспорт білка і  $H_2O$  в інтерстицій, а також реабсорбцію рідини в нирках.

#### **Причина генералізованого капіляриту:**

- Утворення АТ до Аг базальної мембрани клубочків нирок, які пошкоджують не тільки базальні мембрани клубочків, але і базальні мембрани мікросудин, які мають подібні Аг.

- Підвищення проникності клубочкового фільтра для білка (протеїнурія).

- Розвиток гіпопротеїнемії.

- Зниження ЕОВС. Останнє істотно збільшує ступінь набряку.

Таким чином, у розвитку нефритичного набряку беруть участь *гідродинамічний, онкотичний і мембраногенний патогенетичні фактори*.

#### **Патогенна роль набряків**

1. Механічне здавлення тканин: порушення крово- та лімфоутворення в судинах мікроциркуляторного русла; при накопиченні набряклої рідини в порожнинах тіла здавлюються великі судини, особливо венозні і навіть серце. У зв'язку з розтягуванням і/або зміщенням ділянок тканин і розташованих в них нервових закінчень формуються больові відчуття.

2. Порушення обміну речовин між кров'ю та клітинами з розвитком дистрофії різних форм.

3. Надмірний ріст клітинних і неклітинних елементів СТ в зоні набряку (склероз) внаслідок дії факторів росту і метаболітів, які звільняються з альтерованих клітин набряклої тканини.

4. Частий розвиток інфекцій в набряклій тканині.

5. Ішемія і венозна гіперемія при набряках призводять до гіпоксії, порушень енергетичного забезпечення функцій і пластичних процесів у тканинах ділянки набряку.

6. Гіпогідратація клітин.

7. Нервово-психічні розлади (при набряку мозку).

8. Гарячка.

9. Розлади КОС внаслідок порушення обміну солей і вмісту окремих іонів ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ ,  $HCO_3^{3-}$ ) у клітинах і міжклітинній рідині.

10. Порушення функцій окремих життєво важливих органів, чревате смертю пацієнта.

#### **Адаптивна роль набряків**

1. **Зменшення вмісту в крові** речовин, що мають патогенну дію на тканини, у зв'язку з їх транспортом в набряклу рідину (ниркові, печінкові, серцеві набряки).

2. **Зниження концентрації в набряклій тканині** токсичних речовин, що ушкоджують клітини (алергічні, запальні, токсичні набряки).

3. **Запобігання (або зниження ступеня) поширення токсичних речовин** по організму із зони патологічного процесу або реакції. Набрякла рідина

здавлює лімфатичні і венозні судини, знижуючи тим самим ступінь поширення по тканині, органу і організму патогенних агентів.

### **Принципи усунення набряків**

1. *Етіотропний принцип усунення набряків* заснований на усуненні причин і умов, що сприяють виникненню набряку (лікування СН, захворювань нирок, печінки тощо).

2. *Патогенетичний принцип усунення набряків* спрямований на блокування ініціального, а також інших ланок механізму розвитку набряку. Нормалізація ЕГТ *шляхом*: 1) зниження підвищеного венозного тиску (діуретиків, кардіотропних препаратів, венозних дилататорів); 2) зменшення ОЦК (сечогінними); 3) усунення гіперосмії крові і гіперволемії (блокатори РААС; спіронолактони; блокатори АПФ); 4) відновлення нормальної проникності стінок мікросудин (усунення гіпоксії, ацидозу, ушкодження клітин ендотелію).

3. *Симптоматичний принцип усунення набряків*: усунення патологічних процесів, симптомів та реакцій, що обтяжують стан пацієнта.

### **Постановка експерименту.**

#### **Обговорення результатів та формулювання висновків**

**Викликати експериментальний набряк легені у тварини та вивчити вплив нервової системи на розвиток набряку легень.**

1. Вивчити вихідний стан 2 мишей.
2. Одній миші ввести уретан і спостерігати за розвитком наркозу.
3. Після розвитку наркотичного стану мишам ввести адреналін у дозі 0,3 мл 0,1 % розчину.
4. Відзначити зміну стану тварин.
5. Після загибелі однієї з мишей продовжувати стежити за іншою протягом 10 хв.
6. Розкрити тварин, витягти легені, описати їх зовнішній вигляд, зважити і визначити легеневий коефіцієнт.

*Методика визначення легеневого коефіцієнта.*

• Розкрити шкіру по середній лінії шиї, знайти трахею та накласти на неї затискач. Розкрити грудну клітку та витягти легені із серцем.

• Відокремити від легенів серце і великі судини, зняти з трахеї затискач і видалити трахею.

• Зважити легені та визначити за формулою легеневий коефіцієнт.

$$X = \frac{A}{B} \times 100 \%,$$

де А – маса легенів, г; В – маса тварини, г

$$X_1 = \text{---} \times 100 \% =$$

$$X_2 = \text{---} \times 100 \% =$$

7. Зробити запис результатів в таблиці, де обов'язково відзначити час запровадження уретану і адреналіну. У записах про стан тварин обов'язково відбити зміни порушення дихання і кровообігу.

#### **Обговорення результатів експерименту.**

Вказати на основні механізми розвитку набряків: гідродинамічні, фізико-хімічні фактори та проникність стінки капілярів. Звернути увагу на значення нервових і гуморальних факторів у регуляції водного обміну.

Докладно розібрати зміни, що виникають в організмі під час введення великих доз адреналіну. Адреналіновий набряк легенів розвивається в умовах різко вираженої гіпертензії у великому колі кровообігу, при скупченні крові в ділянці малого кола та підвищенні кров'яного тиску в судинах малого кола кровообігу. Важливою ланкою в механізмі адреналінового набряку є рецептори легеневих судин, волокна від яких йдуть у складі блукаючого нерва, еферентна ланка представлена симпатичними нейронами грудного відділу. Ваготомія, видалення симпатичних вузлів на шиї, введення уретану або запобігає адреналіновому набряку, або послаблює його перебіг.

#### **Формулювання висновків щодо експерименту**

1. У тварини без наркозу розвивається набряк легенів з характерними симптомами (утруднене дихання, ціаноз, виділення піни з рота та ін.) та її швидкою загибеллю.

2. У тварини, що перебуває у стані уретанового наркозу, набряк легенів розвивається повільніше, симптоми виражені слабше, проте тварина гине, але пізніше.

3. Легеневий коефіцієнт був вищим у тварини без наркозу і свідчив про більш виражений набряк легенів з важким перебігом і ранньою загибеллю тварини.

#### **Завдання для самостійної роботи.**

Студентам пропонують по 2–3 результати аналізу показників водно-сольового обміну. Необхідно визначити синдром дисгідrataції (гіпер- і гіпогідrataції, її вид (гіперосмолярний, гіпоосмолярний, ізоосмолярний). Вміти пояснити механізм виникнення синдрому. Розбір помилок з поясненням правильних відповідей.

#### **Перелік питань та робіт, що підлягають вивченню:**

1. Класифікувати форми порушення водного обміну (дегідrataція, гіпергідrataція).

2. Гіпогідrataція: поняття, види, характеристика.

3. Причини і механізми розвитку різних видів гіпогідrataції. Клінічні прояви.

4. Гіпергідrataція: поняття, види, характеристика.

5. Причини і механізми розвитку різних видів гіпергідrataції. Клінічні прояви.

6. Визначення поняття «набряк».

7. Етіологічна і патогенетична класифікація набряків.

8. Патогенетичні механізми, які лежать в основі різних видів набряку.
9. Роль нейроендокринної регуляції в порушенні водно-сольового обміну.

**Перелік практичних навичок, якими необхідно оволодіти:**

1. Пояснити поняття «водний баланс», механізми його регуляції.
2. Пояснити роль нейроендокринної регуляції в порушенні водно-сольового обміну
3. Пояснити патогенетичні механізми, які лежать в основі різних видів набряку.
4. Обґрунтувати на основі отриманих даних патогенетичну терапію при набряках різної етіології.

**Ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань**

1. Пацієнт 55 років звернувся до лікаря зі скаргами на часті судоми. Встановлено, що тривалий час він працює в гарячому цеху в умовах високих температур і зниженою вологості. Порушення якого виду обміну призвело до цього стану?  
*A. Водно-сольового. C. Ліпідного. E. Вуглеводного.  
B. Вітамінного. D. Білкового.*
2. Хвора надійшла в інфекційне відділення зі скаргами на неприборкану блювоту. Які порушення водно-сольового обміну в хворой?  
*A. Ізоосмолярна дегідратація. D. Гіпоосмолярна гіпергідратація.  
B. Гіпоосмолярна дегідратація. E. Гіперосмолярна гіпергідратація.  
C. Гіперосмолярна дегідратація.*
3. Собака знаходилася в термостаті при температурі 40 °С. У неї спостерігалася значне збільшення частоти дихання. Який вид порушення водно-електролітного обміну виник при цьому?  
*A. Дегідратація гіперосмолярна. D. Позитивний водний баланс.  
B. Дегідратація гіпоосмолярна. E. —.  
C. Дегідратація ізоосмолярна.*
4. У хворого на цукровий діабет виникла сильна спрага, дисфагія й порушення психічної діяльності. Який тип порушень водно-електролітного балансу відображає появу вказаних ознак?  
*A. Дегідратація ізоосмотична. D. Гідратація гіпоосмотична.  
B. Дегідратація гіпоосмотична. E. Гідратація ізоосмотична.  
C. Дегідратація гіперосмотична.*
5. У хворого 40 років після перенесеної травми головного мозку почало спостерігатися підвищене виділення сечі (до 8–10 л/доб) і спрага. Аналіз сечі показав відсутність глюкозурії й низьку відносну щільність. Яка форма порушення водно-сольового обміну можлива в некомпенсований період цього захворювання?  
*A. Гіперосмолярна гіпогідратація. D. Ізоосмолярна гіпергідратація.  
B. Ізоосмолярна гіпогідратація. E. Гіпоосмолярна гіпергідратація.  
C. Гіпоосмолярна гіпогідратація.*

6. Хворого з цирозом печінки разом з лікарськими препаратами внутрішньовенно ввели 500,0 мл 5 % розчину глюкози. Яке порушення водно-електролітного балансу найбільш ймовірно може виникнути в хворого?

- A. Ізоосмолярна гіпергідратація.
- D. Гіпоосмолярна дегідратація.
- B. Гіперосмолярна гіпергідратація.
- E. Гіперосмолярна дегідратація.
- C. Гіпоосмолярна гіпергідратація.

7. У хворого спостерігається набряк нижньої половини обличчя праворуч, різкий пульсуючий біль в зубі, що посилюється при прийомі гарячої їжі. Лікарем-стоматологом діагностовано гострий пульпіт. Який механізм набряку при даному захворюванні є провідним?

- A. Підвищення гідродинамічного тиску.
- D. Ацидоз.
- B. Порушення трофічної функції нервової системи.
- E. Алкалоз.
- C. Гіперпротеїнемія.

8. Чоловік 64 років скаржиться на задишку, часте серцебиття, підвищену стомлюваність. Увечері з'являються набряки на нижніх кінцівках. Що з переліченого нижче є патогенетичним чинником цих набряків?

- A. Підвищення проникності капілярів.
- B. Зниження онкотичного тиску крові.
- C. Підвищення онкотичного тиску тканинної рідини.
- D. Підвищення гідростатичного тиску крові у венозній частині капілярів.
- E. Порушення лімфовідтоку.

9. У хворого тяжка нефропатія з масивним набряковим синдромом, яка ускладнила хронічну бронхоектатичну хворобу. Лабораторні дослідження виявляють рясну протеїнурію, циліндрурію, значне зниження вмісту білка у сироватці крові, гіперліпідемію, гіпокаліємію та інші відхилення. Що є первинною й найбільш істотною ланкою в патогенезі набряків у даного хворого?

- A. Зниження онкотичного тиску крові.
- B. Підвищення гідростатичного тиску крові.
- C. Підвищення тиску позаклітинної рідини.
- D. Блокада лімфовідтоку.
- E. Підвищення проникності мікросудин.

10. У жінки 52 років з надмірною масою встановлений цироз печінки. Лабораторно: гіпоальбумінемія, гіперглобулінемія. Візуально: набряк рук, очей, ніг. Найбільш імовірною причиною набряків є зміна:

- A. Глікогенсинтезуючої функції печінки.
- B. Буферної ємності крові.
- C. Кислотно-основної рівноваги.
- D. Дезінтоксикаційної функції печінки.
- E. Онкотичного тиску крові.

- 11.** У дівчинки 16 років, яка тривалий час намагалася знизити масу свого тіла голодуванням, виник набряк. Яка головна причина цього явища?
- Гіпопротеїнемія, обумовлена порушенням синтезу білків.*
  - Гіпоглікемія, зумовлена порушенням синтезу глікогену.*
  - Венозний застій і підвищення венозного тиску.*
  - Зменшення швидкості клубочкової фільтрації.*
  - Зменшення вироблення вазопресину в гіпоталамусі.*
- 12.** У дівчинки 6 років пастозність повік, губ, шиї, слизової оболонки горла виникла після того, як вона з'їла апельсин. Раніше на апельсини виникали висипання на шкірі, свербіж. Який патогенетичний механізм є провідним у розвитку набряків у дитини?
- Порушення лімфовідтоку.*
  - Підвищення проникності капілярів.*
  - Підвищення онкотичного тиску тканинної рідини.*
  - Зниження онкотичного тиску крові.*
  - Підвищення гідростатичного тиску крові в капілярах.*
- 13.** Жінку 32 років вжалила оса. На шкірі лівої щоки (на місці укусу) – набряк і гіперемія. Який механізм набряку є первинним у даному випадку?
- Підвищення проникності капілярів.*
  - Підвищення гідростатичного тиску крові в капілярах.*
  - Зниження онкотичного тиску крові.*
  - Підвищення онкотичного тиску тканинної рідини.*
  - Утруднення лімфовідтоку.*
- 14.** У хворої людини посилено рух води з кровеносних капілярів у тканині, що викликало їх позаклітинний набряк (збільшені розміри м'яких тканин кінцівок, печінки тощо). Зменшення якого параметру гомеостазу є найбільш вірогідною причиною розвитку набряку?
- В'язкості крові.*
  - Осмотичного тиску плазми крові.*
  - Онкотичного тиску плазми крові.*
  - pH крові.*
  - Гематокриту.*
- 15.** У хворого на ентерит спостерігається значна діарея, зменшення кількості води у позаклітинному просторі, збільшення її всередині клітин і зниження осмолярності крові. Як називають таке порушення водно-електролітного обміну?
- Гіпоосмолярна гіпогідратація.*
  - Гіпоосмолярна гіпергідратація.*
  - Гіперосмолярна гіпергідратація.*
  - Осмолярна гіпогідратація.*
  - Гіперосмолярна гіпогідратація.*
- 16.** При лабораторному дослідженні крові пацієнта 44 років виявлено, що вміст білків у плазмі становить 40 г/л. Як це вплине на трансапілярний обмін води?
- Зменшується фільтрація, збільшується реабсорбція.*

*В. Обмін не змінюється.*

*С. Зменшується фільтрація та реабсорбція.*

*Д. Збільшується фільтрація, зменшується реабсорбція.*

*Е. Збільшується фільтрація та реабсорбція.*

**17.** У людини після гострої крововтрати виникло відчуття спраги. Зміна якого гомеостатичного параметру викликало це відчуття?

*А. Зменшення обсягу позаклітинної рідини.*

*В. Зниження онкотичного тиску рідин організму.*

*С. Зниження осмотичного тиску рідин організму.*

*Д. Підвищення онкотичного тиску рідин організму.*

*Е. Підвищення осмотичного тиску рідин організму.*

**18.** При токсичному пошкодженні гепатоцитів з порушенням їх білково-синтетичної функції у пацієнта різко знизився вміст альбумінів у плазмі крові і онкотичний тиск плазми. Що буде наслідком цих змін?

*А. Збільшення в'язкості крові.*

*Д. Зменшення ШОЕ.*

*В. Зменшення діурезу.*

*Е. Поява набряків.*

*С. Збільшення об'єму циркулюючої крові.*

**19.** Хворий надійшов в інфекційне відділення: шкіра суха, тургор шкіри знижений, випорожнення у вигляді «рисового відвару». Поставлений діагноз: холера. Яке порушення водно-електролітного балансу найбільш ймовірно виникає при даному захворюванні?

*А. Ізоосмотична гіпогідратація.*

*В. Гіперосмотична гіпергідратація.*

*С. Гіперосмотична гіпогідратація.*

*Д. Гіпоосмотична гіпергідратація.*

*Е. Гіпоосмотична гіпогідратація.*

**20.** Жінка з токсикозом вагітності страждає гіперсаливацією, що приводить до втрати 3–4 л слини щодня. Яке порушення водно-сольового обміну виникає при цьому?

*А. Гіпогідратація гіперосмолярна.*

*В. Гіпогідратація гіпоосмолярна.*

*С. Гіпогідратація ізоосмолярна.*

*Д. Гіпокаліємія.*

*Е. Гіпонатріємія.*

#### **Еталони правильних відповідей на ситуаційні задачі**

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	<i>C</i>	<i>A</i>	<i>C</i>	<i>A</i>	<i>D</i>	<i>A</i>	<i>E</i>
<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>
<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A</i>	<i>C</i>	<i>A</i>	<i>D</i>	<i>A</i>	<i>E</i>	<i>A</i>	<i>B</i>

### **Рекомендації щодо оформлення результатів роботи**

1. Письмова відповідь на тестові завдання (базовий рівень знань).
2. Результати експерименту оформлені у вигляді протоколу проведення експерименту з визначенням відповідних висновків.
3. СРС. Протокол аналізу показників ВСО.
4. Протокол рішення ситуаційних завдань з поясненням правильних відповідей (заклучний рівень знань).

### **Література**

#### **Основна**

1. Патолофізіологія : підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін. ; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 6-те вид., виправл. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 752 с.
2. Атаман О.В. Патолофізіологія : в 2 т. Т. 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Вінниця : Нова Книга, 2012. 592 с.
3. Атаман О.В. Патолофізіологія : підручник: в 2 т. Т. 2. Патолофізіологія органів і систем. Вид. 2-ге, стер. Вінниця : Нова Книга, 2017. 448 с.
4. Патолофізіологія / за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 4-те вид., переробл. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. 752 с.
5. Сімеонова Н.В. Pathophysiology = Патолофізіологія ; за наук. ред. В.А. Міхньова. Київ : ВСВ «Медицина», 2010. 544 с.
6. General and Clinical Pathophysiology / ed. by A.V. Kubyshkin. Vinnitsia : Nova Knyha Pablishers, 2011. 656 p.

#### **Допоміжна**

7. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. Robbins Pathology basis of disease. 8th ed. Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2010. 1450 p.
8. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навч. посіб. Вид. 3-тє, доп. та перероб. Вінниця : Нова Книга, 2010. 547 с.

### 13. ПОРУШЕННЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СТАНУ

**Кількість годин:** 2 академічні години.

**Обґрунтування теми.** Кислотно-основний стан є одним з найважливіших показників гомеостазу – сталості внутрішнього середовища організму. В силу своєї загальної поширеності і бідність симптомів відхилення в кислотно-основному стані (КОС), його рівноваги часто пропускаються і виявляються лише фахівцями-реаніматологами в деяких випадках, коли ситуація наближається до критичної. Знання і систематичне дослідження КОС повинно увійти в обов'язкову схему клінічного дослідження при багатьох захворюваннях, що дозволить правильно діагностувати і проводити раціональну терапію щодо корекції цих порушень.

**Мета заняття:**

**Загальна** – вміти охарактеризувати порушення КОС як типові порушення обміну речовин, класифікувати і пояснювати основні патогенетичні механізми основних видів порушення КОС.

**Конкретно:**

**Знати:**

1. Поняття «кислотно-основний стан», «ацидоз», «алкалоз»; механізми регуляції.
2. Класифікація форм порушення КОС.
3. Патогенетичні механізми, які лежать в основі різних видів порушень КОС.
4. Компенсаторні механізми при порушенні КОС (ацидозу, алкалозу)
5. Показники КОС при різних видах алкалозу та ацидозу.
6. Патогенетична терапія різних варіантів порушення КОС.

**Вміти:**

1. Сформулювати поняття «кислотно-основний стан», «ацидоз», «алкалоз».
2. Пояснити патогенетичні механізми розвитку і компенсації порушення КОС.
3. Оцінити показники КОС при різних видах алкалозу та ацидозу.
4. Обґрунтувати на основі отриманих даних патогенетичну терапію різних варіантів порушення КОС.

**Практичні навички:** оцінити показники кислотно-основного стану, пояснити механізм порушення і обґрунтувати клінічний висновок.

**Графологічної структура теми «Порушення кислотно-основного стану» додається.**

**Матеріальне та методичне забезпечення теми:**

1. Лекції.
2. Методичні розробки для викладачів.
3. Методичні вказівки для студентів.
4. Набір тестових завдань для визначення базового рівня знань.

5. Набір ситуаційних задач для визначення заключного рівня знань.
6. Набір задач «КРОК-1».
7. Набір лабораторних досліджень КОС.
8. Набір схем і таблиць (презентація).
9. Відеофільми.

### Орієнтована карта роботи студентів за темою«

№ з/п	Етап заняття	Навчальний час, хв	Навчальне забезпечення		Місце проведення заняття
			Засоби навчання	Оснащення	
1	Визначення базового рівня знань	10	Письмова відповідь на тестові завдання	Тестові завдання	Навчальна кімната
2	Розбір теоретичного матеріалу	65	Розбір теоретичного матеріалу на основі контрольних питань теми, ситуаційних завдань, завдань «КРОК-1»	Контрольні питання теми, завдання «КРОК-1», ситуаційні задачі. Аналізи показників КОС	
3	Визначення заключного рівня знань і умінь. Підбиття підсумків	15	Визначення вихідного рівня сформованості знань і умінь	Задачі «КРОК-1», ситуаційні задачі	

**Кислотно-основний стан (КОС)** – співвідношення концентрації водневих (H) і гідроксильних (OH) іонів у біологічних середовищах.

**pH** – величина реакції біологічної системи, яка чисельно дорівнює негативному логарифму концентрації іонів H ( $pH = -H$ ):

- $pH = 7,0$  реакція нейтральної води;
- $pH < 7,0$  кислу реакцію розчину;
- $pH > 7,0$  лужну реакцію розчину.

**У фізіологічних умовах організму активна реакція крові слабо лужна і коливається в межах  $pH\ 7,35-7,45$ .** Відхилення  $[H^+]$  від оптимального діапазону призводять до порушень метаболізму, життєдіяльності клітин (аж до їх загибелі), тканин, органів і організму в цілому. **Зрушення pH в діапазоні:**

- ✓  $\pm 0,1$  – обумовлює розлади дихання і кровообігу;
- ✓  $\pm 0,3$  – втрата свідомості, порушення гемодинаміки і вентиляції легенів;
- ✓  $\pm 0,4$  і більше загрожує загибеллю організму;
- ✓ зниження до  $6,95$  – настає кома і смерть;
- ✓ збільшення до  $7,7$  – виникають титанічні судоми і зупинка серцевої діяльності у фазі систоли.

Отже, будь-які зміни активної реакції крові за межі допустимих можуть привести до незворотних ушкоджень. Зрозуміло, що вже в цих межах для підтримки pH на постійному рівні включаються складні автоматичні системи, які регулюють КОС.

#### **Показники оцінки КОС**

**Основні показники крові:**

- pH;
- $pCO_2$ ;
- стандартний бікарбонат плазми крові – SB (Standart Bicarbonate);

- буферні основи капілярної крові – ВВ (Buffer Base);
- надлишок основ капілярної крові – ВЕ (Base Excess).

#### *Додаткові показники крові і сечі:*

- КТ – кетонів тіла крові,
- МК – молочна кислота крові,
- ТК – титруєма кислотність сечі
- Аміак сечі.

**Ацидоз** – типова форма порушення КОС, що характеризується відносним або абсолютним надлишком в організмі кислот. У крові при ацидозі спостерігається абсолютне або відносне підвищення  $[H^+]$  і зменшення рН нижче норми (умовно – нижче середньої величини рН, прийнятої за 7,39).

**Алкалоз** – типова форма порушення КОС, що характеризується відносним або абсолютним надлишком в організмі основ. У крові при алкалозі відзначається абсолютне або відносне зниження  $[H^+]$  або збільшення рН (умовно – вище середньої величини рН, прийнятої за 7,39).

#### **Причини розладів КОС**

• **Ендогенні:** обумовлені порушенням функції як хімічних буферних систем, так і фізіологічних механізмів підтримки оптимального КОС в організмі (розлади життєдіяльності різних органів і тканин).

• **Екзогенні:** обумовлені надмірним надходженням в організм речовин кислого або лужного характеру (ЛЗ, що застосовуються з порушенням дозування і/або схеми лікування; токсичні речовини; продукти харчування). Ацидоз нерідко розвивається у осіб, що користуються синтетичними дієтами (містять амінокислоти з кислотними властивостями). Споживання у великій кількості лужних мінеральних вод і молока може призвести до розвитку алкалозу.

#### **Компенсація порушень КОС**

Визначальним параметром ступеня компенсування порушень КОС є величина рН.

**Компенсовані зрушення КОС – порушення,** при яких рН крові не відхиляється за межі діапазону норми: 7,35–7,45. За середню (нейтральну) величину умовно приймають 7,39. Відхилення рН в діапазонах:

- 7,38–7,35 – компенсований ацидоз;
- 7,40–7,45 – компенсований алкалоз.

При компенсованих формах порушень КОС можливі зміни абсолютної концентрації компонентів гідрокарбонатної буферної системи ( $H_2CO_3$  і  $NaHCO_3$ ). Однак зберігається в діапазоні норми (20/1) співвідношення  $[H_2CO_3] / [NaHCO_3]$ .

**Некомпенсовані порушення КОС** – це порушення, при яких рН крові виходить за діапазон норми:

- рН 7,34 і нижче – некомпенсований ацидоз;
- рН 7,46 і вище – некомпенсований алкалоз.

Некомпенсовані ацидоз і алкалоз характеризуються значними відхиленнями як абсолютної концентрації  $H_2CO_3$  і  $NaHCO_3$ , так і їх співвідношення.

## ПОРУШЕННЯ КОС

За критерієм «причини і механізми розвитку» розлади КОС поділяють на *газові, негазові і на змішані (комбіновані)*.

**Газові (респіраторні) розлади КОС** характеризуються первинною зміною вмісту в організмі  $\text{CO}_2$  і як наслідок – концентрації вугільної кислоти у співвідношенні:  $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ . При газовому ацидозі знаменник співвідношення (тобто концентрація вугільної кислоти) збільшується, при газовому алкалозі – зменшується.

**Компенсованість.** Зазвичай газові ацидоз і алкалоз тривалий час залишаються компенсованими. Це обумовлено як активацією фізіологічних механізмів компенсації (в основному завдяки мобільному зменшенню обсягу альвеолярної вентиляції – збільшення при газовому ацидозі і зниження при газовому алкалозі), так і ефектами буферних систем.

**Респіраторний (газовий) ацидоз** характеризується зниженням рН крові і гіперкапнією (підвищенням  $\text{pCO}_2$  крові більш 40 мм рт. ст.). При цьому лінійної залежності між ступенем гіперкапнії і клінічними ознаками респіраторного ацидозу немає. Останні багато в чому визначаються причиною гіперкапнії, особливостями основного захворювання і реактивністю організму пацієнта.

Компенсований ацидоз, як правило, істотних змін в організмі не викликає, а некомпенсований ацидоз призводить до значних порушень життєдіяльності організму і розвитку в ньому комплексу характерних змін.

### Причини респіраторного ацидозу:

- **Зниження обсягу альвеолярної вентиляції** виникає внаслідок накопичення надлишку  $\text{CO}_2$  в крові і подальшого збільшення концентрації в ній вугільної кислоти. При цьому співвідношення  $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$  в результаті збільшення значення знаменника, що є характерною ознакою респіраторного ацидозу (обструкції дихальних шляхів, порушення розтяжності легенів, збільшенні функціонального «мертвого» простору, порушення регуляції дихання).

### • Підвищене утворення ендogenous ацидозу. Причини:

- ✓ активація катаболічних процесів (гарячка, сепсис), тривалі судоми різного генезу,

- ✓ при парентеральному введенні великої кількості вуглеводів (глюкози).

- **Надмірне надходження в організм  $\text{CO}_2$**  (з подальшим утворенням вугільної кислоти) спостерігається, коли при газова суміш для дихання надходить з неадекватно підвищеним вмістом  $\text{CO}_2$  або коли велика кількість людей знаходиться в замкнутому просторі .

**Прояви респіраторного ацидозу.** небезпека бронхоспазму в умовах ацидозу полягає у можливості формування хибного патогенетичного кола: *«бронхоспазм наростання  $\text{pCO}_2$  – швидке зниження рН – посилення бронхоспазму – подальше збільшення  $\text{pCO}_2$ »*.

- **Бронхоспазм.**

*Механізм спазму бронхіол:* підвищення холінергічних ефектів в умовах значного ацидозу внаслідок:

- збільшеного вивільнення ацетилхоліну з нервових терміналей,
- підвищення чутливості холінорецепторів до ацетилхоліну.

- **Розширення артеріол ГМ, розвиток артеріальної гіперемії його тканини, підвищення внутрішньочерепного тиску.**

*Причини:* тривала значна гіперкапнія і гіперкаліємія.

*Механізм:* зниження базального м'язового тонуусу стінок артеріол ГМ в умовах тривало підвищеного рСО<sub>2</sub>, рН і гіперкаліємії.

*Прояви підвищеного внутрішньочерепного тиску:* головний біль і психомоторне збудження, потім сонливість і загальмованість; здавлення ГМ призводить до підвищення активності нейронів блукаючого нерва і викликає *артеріальну гіпотензію, брадикардію, іноді зупинку серця.*

- **Спазм артеріол та ішемія органів** (крім мозку!).

*Причини:*

- гіперкатехоламіємія, що спостерігається в умовах ацидозу;
- гіперсенситизація  $\alpha$ -адреноблокаторів периферичних артеріол.

*Прояви спазму артеріол:* поліорганна дисфункція (знижується нирковий кровообіг і ШКФ і збільшується ОЦК), що значно підвищує навантаження на серце. При хронічному респіраторному ацидозі (дихальної недостатності) може знижувати скорочувальну функцію серця до СН.

- **Порушення течії крові і лімфи в судинах мікроциркуляторного русла.**

*Причини:*

- спазм артеріол у тканинах і органах (за винятком мозку!);
- СН, що веде до зниження перфузійного тиску крові в артеріолах і порушення її відтоку по венулах.

*Прояви:* у багатьох пацієнтів розлади мікрогемоциркуляції стають одними з головних патогенетичних ланок розвитку поліорганних розладів.

- **Гіпоксемія і гіпоксія**

*Причини:*

- гіповентиляція легенів;
- порушення перфузії легенів у зв'язку із СН;
- зменшення спорідненості НЬ до О<sub>2</sub> (є наслідком гіперкапнії);
- порушення процесів біологічного окислення у тканинах (обумовлене порушенням мікрогемоциркуляції, гіпоксемією, зниженням активності ферментів тканинного дихання, при тяжкому ацидозі і гліколізі).

• **Дисбаланс іонів:** збільшення вмісту іонів К<sup>+</sup> в міжклітинній рідині, гіперкаліємія, гіперфосфатемія, гіпохлоремія.

*Причини*

- гіпоксія і порушення енергетичного забезпечення клітин;

– збільшення концентрації  $H^+$  в позаклітинній рідині; при цьому входження  $H^+$  в клітини супроводжується виходом з них  $K^+$ .

*Наслідки (прояви):* значна гіперкаліємія обумовлює зниження порогу збудливості клітин, в тому числі кардіоміоцитів. Це нерідко призводить до серцевих аритмій, включаючи фібриляцію.

**Компенсація респіраторного ацидозу** спрямована на нейтралізацію надлишку  $H^+$ , що утворюються при дисоціації вугільної кислоти.

**1. Термінова компенсація респіраторного ацидозу** реалізується за участю хімічних буферних систем організму,  $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$  обмінного механізму еритроцитів.

• **Гемоглобінний буфер** еритроцитів є найбільш емним механізмом компенсації респіраторного ацидозу – надлишок  $H^+$  зв'язується неоксигенованим Hb еритроцитів.

• **Білкова буферна система** клітин знижує  $H^+$  в позаклітинній рідині в результаті обміну на внутрішньоклітинний  $K^+$ , що супроводжується гіперкаліємією.

• **Білковий і фосфатний буфери** кісткової тканини активуються при значному зниженні рН.

**Білковий буфер плазми крові** діє на нейтралізацію  $H^+$  в крові:

• акцептує його аніонними лігандами білків, вивільняючи в плазму  $Na^+$  (з розвитком гіпернатріємії);

• **аніони  $HCO_3^-$  виходять з еритроцитів** в обмін на  $Cl^-$  плазми, заповнюють її гідрокарбонатний буфер і тим самим сприяють усуненню ацидозу.

**2. Довготривала компенсація респіраторного ацидозу** реалізується нирками. (для досягнення ефекту потрібно 3–4 доби). При респіраторному ацидозі в нирках активізуються *ацидогенез, амоніогенез, секреція  $NaH_2PO_4K^+$ ,  $Na^+$ -обмін.*

Зазначені механізми одночасно забезпечують реабсорбцію у кров гідрокарбонату і що заповнює витрату гідрокарбонатної буферної системи.

**Показники респіраторного ацидозу**

Основний патогенетичний фактор – **збільшення  $pCO_2$  в крові.**

*Типові зміни показників КОС при газовому ацидозі (капілярна кров):*

- рН знижується;
- $[H^+]$  знижується;
- $pCO_2$  підвищується – основне порушення;
- $[HCO_3^-]$  підвищується – реакція компенсації.

**Респіраторний (газовий) алкалоз** характеризується збільшенням рН і гіпокапнією (зниженням  $pCO_2$  крові до 35 мм рт. ст. та більше).

**Причина газового алкалозу – гіпервентиляція легенів**, яка обумовлює гіпокапнію, зниження рівня  $CO_2$  і розвиток **газового (респіраторного) алкалозу**. Співвідношення  $[HCO_3^-] / [H_2CO_3]$  збільшується внаслідок зменшення знаменника,  $[H^+]$  знижується, а рН крові збільшується.

**Газовий алкалоз розвивається при** невротичних та істеричних станах; пошкодженні ГМ (струс, інсульт, новоутворення); захворюваннях легенів (при пневмонії, БА); при гіпертиреозі; о вираженій гарячці; інтоксикації ЛЗ (саліцилатами, симпатоміметиками, прогестагенами); нирковій недостатності; больовому або термічному подразненні; порушення режиму ШВЛ, що приводить до гіпервентиляції; висотній і гірській хворобі.

#### **Основні прояви газового алкалозу**

- **Порушення центрального і органотканинного кровообігу.**

*Причини:* а) підвищення тонуусу стінок артеріол ГМ, що призводить до його ішемії; б) зниження тонуусу стінок артеріол в органах і тканинах (крім мозку!).

*Прояви:* артеріальна гіпотензія (внаслідок депонування крові в розширених судинах, зменшення ОЦК, венозного тиску, об'єму крові, що притікає до серця, як наслідок – зменшення ударного і серцевого викидів).

Зазначений ланцюг змін кровообігу зменшує кровопостачання тканин і органів, включаючи серце, що ще більше погіршує системні розлади кровообігу, що замикає гемодинамічне хибне коло при газовому алкалозі.

- **Гіпоксія.**

*Причини:* а) недостатність кровообігу, збільшення спорідненості Нb до  $O_2$ , що знижує дисоціацію  $HbCO_2$  в тканинах, порушення (в умовах респіраторного алкалозу) карбоксилування ПВК і перетворення її в оксалоацетат, відновлення останнього в малат; посилення енергодефіциту створює умови для розвитку метаболічного ацидозу; б) пригнічення гліколізу в умовах гіпоксії: зниження  $pCO_2$  до 15–18 мм рт. ст. супроводжується гальмуванням активності багатьох ферментів гліколізу.

**Гіпокаліємія** розвивається значною мірою у зв'язку з транспортом  $K^+$  з міжклітинної рідини в клітини в обмін на  $H^+$ .

**М'язова слабкість** характеризується *гіподинамією, парезом кишечника, паралічами скелетної мускулатури*, обумовленими гіпокаліємією.

**Порушення ритму серця** – *пароксизми тахікардії, екстрасистоля* обумовлені гіпокаліємією (при  $K^+$  в плазмі крові 2 ммоль/л розвивається зупинка серця в систолу).

**Гіпервентиляційна тетанія** виникає внаслідок зниження  $K^+$  в міжклітинній рідині (у зв'язку з підвищеним зв'язуванням  $K^+$  альбумінами), зменшення концентрації  $H^+$  в міжклітинній рідині. **pH** крові є важливим фактором, що регулює зв'язування  $Ca^{2+}$  альбумінами: зменшення  $H^+$  (при алкалозі) активує фіксацію  $Ca^{2+}$  білками.

**Компенсація респіраторного алкалозу** забезпечує: 1) зниження в плазмі крові і в інших біологічних рідинах концентрації  $HCO_3^-$ ; 2) підвищення  $pCO_2$  і, як наслідок, концентрації  $H_2CO_3$

#### **1. Термінова компенсація респіраторного алкалозу.**

• **Зниження обсягу альвеолярної вентиляції** у зв'язку з пригніченням активності нейронів при зменшенні  $pCO_2$  крові. Екстрений механізм

включається при алкалозі, що розвивається в результаті гіпервентиляції, і обумовлює відновлення рівня вуглекислоти в організмі.

• **Активация внутрішньоклітинних буферних систем:** гідрокарбонатного, білкового, гемоглобінового, фосфатного, що забезпечує вихід  $\text{H}^+$  з клітин в міжклітинну рідину і далі в кров в обмін на  $\text{K}^+$  і  $\text{Na}^+$ .

• **Активация гліколізу з інтенсивним утворенням МК і ПВК,** що призводить до зменшення рН крові (зниження концентрації  $\text{H}^+$  і збільшення  $\text{HCO}_3^-$  активує гліколітичні реакції).

• **Вихід внутрішньоклітинного СГ** в міжклітинну рідину в обмін на  $\text{HCO}_3^-$ . Це забезпечує зниження концентрації гідрокарбонату як в інтерстиції, так і в плазмі крові і, як наслідок, зменшення рН.

• **Активация позаклітинних буферних систем** значущої ролі в усуненні газового алкалозу не грає в зв'язку з їх малою ємністю по генерації  $\text{H}^+$ .

**2. Довготривалі механізми компенсації респіраторного алкалозу** реалізуються переважно нирками:

• **гальмуванням ацидогенезу** у зв'язку з підвищеною концентрацією  $\text{HCO}_3^-$  в епітелії дистальних відділів нефронів (активацією калійурезу);

• **збільшенням виведення з крові в сечу  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ;**

• **гальмуванням амоніогенезу,** останнє відбувається у випадку пригнічення в умовах алкалозу активності глютамінази і зниження кількості глютаму, що надходить в мітохондрії.

**Показники респіраторного алкалозу**

Основний патогенетичний фактор – **зниження  $\text{pCO}_2$  в крові.**

*Типові напрямки змін показників КОС (капілярна кров) при газовому алкалозі:*

- рН підвищується;
- $[\text{H}^+]$  знижується;
- $\text{pCO}_2$  знижується – основне порушення;
- $[\text{HCO}_3^-]$  знижується – реакція компенсації.

**Негазові розлади КОС**

Негазові (нереспіраторні) порушення КОС характеризуються первинною зміною вмісту бікарбонату у співвідношенні:  $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ . При негазових ацидозах чисельник співвідношення (тобто концентрація гідрокарбонатів) зменшується, а при негазових алкалозах збільшується.

**Причини розвитку негазових порушень КОС:** розлади обміну речовин, порушення екскреції кислих і основних сполук нирками, втрата шлункового і кишкового соку, введення в організм екзогенних кислот або основ.

**Види негазових порушень КОС:** метаболічні, видільні і екзогенні ацидозу і алкалози.

**Метаболічний ацидоз** – одна з найбільш частих і небезпечних форм порушення КОС, яке спостерігається при СН, багатьох типах гіпоксії, порушеннях функцій печінки та нирок з нейтралізацією і екскрецією кислих речовин, виснаженням буферних систем.

## Причини метаболічного ацидозу

• **Порушення метаболізму**, що призводять до накопичення надлишку нелетких кислот та інших речовин з кислотними властивостями: **лактат-ацидоз** і підвищення рівня ПВК (гіпоксії, тривалій інтенсивній фізичній роботі, ураженнях печінки); **органічних і неорганічних кислот** (вражають великі масиви тканин і органів); **кетозацидоз** (за рахунок ацетону, ацето-оцтової,  $\beta$ -оксимасляної кислот при ЦД, при тривалому голодуванні; алкогольній інтоксикації; великих опіках).

• **Недостатність буферних систем і фізіологічних механізмів з нейтралізації і виведення надлишку нелетких кислот з організму.**

## Показники метаболічного ацидозу

Основний патогенетичний фактор: **виснаження  $\text{HCO}_3^-$**  (гідрокарбонатного буфера) у зв'язку з накопиченням нелетких сполук (МК, КТ).

*Типові напрямки змін показників КОС при всіх негазових ацидозах:*

- рН знижується;
- [Н] підвищується;
- [ $\text{HCO}_3^-$ ] знижується – основне порушення;
- р $\text{CO}_2$  знижується – реакція компенсації.

## Компенсація метаболічного ацидозу

### 1. Термінові механізми усунення метаболічного ацидозу:

• **активізація гідрокарбонатної буферної системи** міжклітинної рідини і плазми крові, яка здатна усунувати навіть значний ацидоз;

- **активізація гідрокарбонатного буфера еритроцитів та інших клітин;**
- **значне накопичення нелетких кислот в організмі;**

• **активізація гідрокарбонатного і гідрофосфатного буферів кісткової тканини;**

- **підвищення активності дихального центру.**

«Буферна потужність» системи зовнішнього дихання в умовах метаболічного ацидозу приблизно у 2 рази більша, ніж усіх хімічних буферів. Однак функціонування тільки цієї системи абсолютно недостатньо для нормалізації рН без участі хімічних буферів.

2. **Довготривалі механізми компенсації метаболічного ацидозу** реалізуються в основному нирками і в істотно меншій мірі за участю буферів кісткової тканини, печінки і шлунка.

• **Ниркові механізми.** При розвитку метаболічного ацидозу активуються: **амоніогенез (головний механізм), ацидогенез, секреція однозаміщених фосфатів ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ),  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -обмінні механізми.**

У сукупності ниркові механізми забезпечують збільшення секреції  $\text{H}^+$  в дистальному відділі ниркових каналців і реабсорбцію бікарбонату в проксимальному відділі нефрону.

• **Участь буферів кісткової тканини** (гідрокарбонатного і фосфатного) при хронічному ацидозі також зберігається.

• **Печінкові механізми компенсації** полягають в інтенсифікації освіти аміаку і глюконеогенезу, детоксикації речовин за участю глюкуронової і сірчаної кислот із подальшим виведенням їх з організму.

Хронічний перебіг метаболічного ацидозу характеризується збільшенням утворення соляної кислоти обкладочними клітинами шлунка.

Завдяки активації зазначених механізмів метаболічний ацидоз може бути компенсований: рН не знижується нижче 7,35. Однак при недостатності буферних систем і фізіологічних механізмів усунення зсуву КОС рН крові знижується за межі норми – можливі суттєві розлади життєдіяльності організму, включаючи розвиток коми.

**Метаболічний алкалоз** характеризується підвищенням рН крові і збільшенням концентрації бікарбонату. Поняття про метаболічний алкалоз найбільш суперечливе у патофізіології КОС:

• частина алкалозів є результатом накопичення надлишку лугів у зв'язку із розладом екскреторної функції нирок (НН); Отже, ці стани відносяться до видільних ниркових форм алкалозу;

• частина алкалозів обумовлена втратою організмом кислого вмісту шлунка (із-за HCl) при блюванні або через фістулу шлунка, також є видільним шлунковим алкалозом;

• категорія алкалозів, що виникають при ентеральному або парентеральному надходженні в організм надлишку основ, відома як «екзогенні алкалози».

*У клінічній практиці метаболічними алкалозами обгрунтовано називають стани, що виникають в результаті розладів обміну іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{K}^+$ .* Саме вони і розглядаються нижче.

#### **Причини метаболічного алкалозу:**

• *Первинний гіперальдостеронізм* є результатом первинного ураження клубочкової зони коркового речовини надниркових залоз: її пухлини (аденома, карцинома) або гіперплазії.

• *Вторинний гіперальдостеронізм* є результатом стимуляції продукції альдостерону клубочковою зоною кори надниркових залоз позанадниркового походження, тобто вдруге (збільшення ангіотензину II при АГ або гіповолемії); блокада або зниження синтезу глюкостероїдів і андрогенів (компенсаторне збільшення альдостерону); гіперплазія ЮГА (синдром Барттера); збільшення вмісту в крові АКТГ (стимулює синтез кортикостероїдів).

• *Гіпофункція парацитоподібних залоз* супроводжується зниженням вмісту в крові  $\text{Ca}^{2+}$  (гіпокальціємією) і підвищенням концентрації  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (гіперфосфатемією).

*Механізми розвитку метаболічного алкалозу* включають кілька ланок. До основних патогенетичних ланок відносяться надлишкові:

- секреція епітелієм каналців нирок в первинну сечу  $\text{H}^+$  і  $\text{K}^+$ ;
- реабсорбція  $\text{Na}^+$  з первинної сечі у кров;
- накопичення у клітинах  $\text{H}^+$  з розвитком внутрішньоклітинного ацидозу;
- затримка у клітинах  $\text{Na}^+$ ;

- гіпергідратація клітин у зв'язку з підвищенням осмотичного тиску, обумовленого надлишком  $\text{Na}^+$ .

Зазначені ефекти реалізуються через каскад обмінних реакцій (в тому числі завдяки зміні активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази і, як наслідок, метаболізму  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ ), контрольованих альдостероном. Тому даний вид порушення КОС і називають метаболічним алкалозом.

**Компенсація метаболічного алкалозу** спрямована на зниження концентрації гідрокарбонату в плазмі крові та інших позаклітинних рідинах. Однак в організмі практично немає достатньо ефективних механізмів усунення алкалозу.

### 1. Термінові механізми усунення метаболічного алкалозу.

#### • *Клітинні механізми компенсації:*

- активація метаболізму (утворення нелетких органічних кислот: МК, ПВК, кетоглутарової та ін.;

- кислоти підвищують вміст  $\text{H}^+$  в клітинах, надходять у позаклітинну рідину (де вони знижують концентрацію  $\text{HCO}_3^-$ ), а також потрапляють в плазму крові (де також усувають надлишок аніонів  $\text{HCO}_3^-$ );

- дія білкового буфера, що вивільняє  $\text{H}^+$  в цитозоль і далі – в інтерстиційну рідину в обмін на  $\text{Na}^+$ ;

- транспорт надлишку іонів  $\text{HCO}_3^-$  з міжклітинної рідини в цитоплазму в обмін на еквівалентну кількість  $\text{Cl}^-$  (діє в еритроциті).

Роль клітинних механізмів у зменшенні ступеня метаболічного алкалозу досить значуща – близько 30 % луку.

- *Позаклітинні буферні системи* не мають істотного значення в усуненні алкалозу, тому що основним буфером плазми крові і позаклітинної рідини в даних умовах є білковий, а дисоціація  $\text{H}^+$  від білкових молекул невелика.

- *Зниження обсягу альвеолярної вентиляції* є результатом збільшення в рідких середовищах організму вмісту бікарбонату. У зв'язку з цим підвищуються  $p\text{CO}_2$ , концентрація вугільної кислоти і утворюється при її дисоціації  $\text{H}^+$ . В результаті цього рН знижується.

### 2. Довготривалі механізми компенсації метаболічного алкалозу.

Довготривала компенсація метаболічного алкалозу здійснюється за участю нирок: в них відбувається виведення з організму надлишку  $\text{HCO}_3^-$ . Однак значення цього механізму обмежується в міру наростання ступеня алкалозу (у зв'язку зі зростанням порогу реабсорбції гідрокарбонату).

#### **Показники метаболічного алкалозу**

Основні патогенетичні чинники: *збільшення  $\text{HCO}_3^-$  (гідрокарбонатного буфера), гіпокаліємія.*

*Типові напрямки змін показників КОС при всіх негазових алкалозах:*

- рН підвищується;
- $[\text{H}^+]$  знижується;
- $[\text{HCO}_3^-]$  підвищується – основне порушення;
- $p\text{CO}_2$  підвищується – реакція компенсації.

**Видільні розлади КОС** є результатом порушення виділення з організму кислот або основ з розвитком ацидозів або алкалозів.

### **Видільні ацидози**

**Механізми компенсації видільного ацидозу.** Важливо, що при нирковому видільному ацидозі ренальні механізми усунення надлишку нелетких кислот з організму малоефективні. Це істотно ускладнює стан пацієнта, оскільки інші механізми довготривалої компенсації видільного ацидозу (активація печінкових метаболічних і екскреторних процесів, гідрокарбонатного і фосфатного буферів кісткової тканини, збільшення синтезу НСГ в обкладочних клітинах шлунка) не завжди здатні ліквідувати надлишок  $H^+$  в організмі.

Механізми компенсації видільного ацидозу аналогічні таким при метаболічному ацидозі. Вони включають термінові (клітинні і неклітинні буфери) і довготривалі реакції.

### **Видільні алкалози**

*Основні причини розвитку видільних алкалозів*

• **Втрата організмом НСГ шлунка:** блювання шлунковим вмістом або відсмоктування його через зонд – *шлунковий (гастральний) видільний алкалоз*.

• **Підвищення виділення з організму нирками  $Na^+$ ,** який поєднується з затримкою бікарбонату. *Причини* – прийом діуретиків (ртутьвмісних, фуросеміду, етакринової кислоти) – *нирковий видільний алкалоз*.

*Механізми:*

✓ Гальмування реабсорбції  $Na^+$  і води: внаслідок виведення  $Na^+$  з організму вміст лужних аніонів гідрокарбонату в плазмі крові зростає.

✓ Виділення разом з  $Na^+$  і  $Cl^-$  викликає гіпохлоремію (*гіпохлоремічний алкалозу* – варіант видільного ниркового алкалозу).

✓ Розвиток гіповолемії та гіпокаліємії.

✓ *Наявність у клубочковому фільтраті «аніонів, що погано всмоктуються»* – аніони нітрату, сульфату, продуктів метаболізму деяких антибіотиків, які погано реабсорбуються в проксимальному відділі каналців нефрону.

Накопичення аніонів, що погано реабсорбуються, в первинній сечі, супроводжується посиленням екскреції нирками  $K^+$  і розвитком гіпокаліємії, активацією транспорту  $H^+$  в клітини з міжклітинної рідини, виділенням  $H^+$  в первинну сечу і реабсорбцією  $HCO_3^-$ . Всі ці зміни обумовлюють *прогресуючий нирковий алкалоз*.

✓ *Гіповолемія* (при повторних крововтратах, блюванні, діарейі, посиленому потовиділенні) і зменшення ОЦК активують систему РАА. У зв'язку з цим розвивається вторинний гіперальдостеронізм, що супроводжується виведенням з організму  $K^+$  і  $Na^+$  і реабсорбцію  $HCO_3^-$ , який посилює ступінь алкалозу.

• **Підвищене виділення з організму  $K^+$  кишечником** обумовлене зловживанням проносними, часті клізми

### *Механізми розвитку:*

✓ Інтенсивне виведення з кишкового вмістом  $K^+$  призводить до гіпокаліємії, яка стимулює транспорт  $H^+$  у клітини з міжклітинної рідини і розвиток алкалозу, як внутрішньоклітинного, так і в плазмі крові – *видільного кишкового (ентерального) алкалозу*.

✓ Втрата  $K^+$  і рідини обумовлює розвиток гіповолемії, яка супроводжується вторинним гіперальдостеронізмом.

✓ Гіперальдостеронізм збільшує виведення з організму  $H^+$  і  $K^+$ , тобто розвивається *видільний нирковий алкалоз*.

Отже, формується *спочатку видільний кишковий алкалоз*, що згодом потенціюється розвитком *ниркового*.

**Механізми компенсації видільного алкалозу** такі ж, як і при метаболічному алкалозі. Вони спрямовані на зменшення вмісту бікарбонату в плазмі крові. Реалізуються ці механізми завдяки включенню термінових реакцій (що полягає в активації клітинних і неклітинних механізмів, а також у підвищенні альвеолярної вентиляції) і довготривалих процесів, спрямованих на зниження рівня бікарбонату в плазмі крові.

**Екзогенні розлади КОС** розвиваються в результаті потрапляння в організм екзогенних агентів з кислотними або основними властивостями.

**Екзогенний ацидоз** є наслідком надходження в організм нелетких кислот або сполук з кислотними властивостями.

### *Причини екзогенного ацидозу*

- Прийом розчинів кислот (соляної, сірчаної, азотної) або помилково, або з метою отруєння.

- Тривале вживання продуктів харчування і пиття, що містять велику кількість кислот (лимонної, яблучної).

- Застосування ЛЗ, що містять кислоти і/або їх солі (саліцилової, аспірину, хлористого амонію, хлористого кальцію).

- Трансфузія препаратів донорської крові, консервованої лимоннокислим натрієм.

- Збільшення концентрації  $H^+$  в організмі у зв'язку з надмірним надходженням розчинів кислот, що веде до швидкого виснаження буферних систем.

- Вивільнення надлишку  $H^+$  у зв'язку з дисоціацією солей кислот ( $NaH_2CO_3$ ,  $NaH_2PO_4$  і  $NaHCO_3$ , лимоннокислого натрію).

- Вторинні порушення метаболізму у тканинах і органах під впливом екзогенних кислот.

- Пошкодження печінки і нирок, що спостерігається при значному збільшенні концентрації  $H^+$  в крові та інших біологічних рідинах. Розвиток ниркової і печінкової недостатності потенціює ступінь ацидозу.

*Механізми компенсації екзогенного ацидозу* ті ж, що і метаболічного ацидозу.

**Екзогенний алкалоз** – порівняно рідкісне порушення КОС. Він, як правило, наслідком потрапляння в організм або надлишку гідрокарбонату в складі буферних розчинів, або лугів у складі їжі і пиття.

*Причини екзогенного алкалозу*

- Введення протягом короткого часу надлишку  $\text{HCO}_3^-$ -вмісних буферних розчинів; спостерігається при лікуванні ацидозу (лактатацидоз або кетоацидоз у пацієнтів з ЦД). Особливо небезпечне швидке введення лужних буферних розчинів хворим зі зниженим процесом ниркової екскреції (ЦД).

- Тривале використання продуктів харчування і пиття, що містять велику кількість лугів (виразкова хвороба шлунка внаслідок прийому великої кількості лужних розчинів і молока; борошняних продуктів, приправ, лужних мінеральних вод).

*Механізм розвитку екзогенного алкалозу включає зазвичай дві ланки:*

- основну (первинну) – збільшення концентрації введеного в організм  $\text{HCO}_3^-$ ;
- додаткову (вторинну) – підвищене утворення і/або порушення екскреції ендогенного гідрокарбонату; останнє, як правило, спостерігається при НН.

*Механізми компенсації екзогенного алкалозу ідентичні таким при метаболічному алкалозі*

### **Змішані розлади КОС**

У клінічній практиці нерідко спостерігаються ознаки змішаних (комбінованих) форм порушення КОС у одного і того ж пацієнта, тобто газових і негазових ацидозів або алкалоз одночасно. *Приклади:*

- **Серцева недостатність** – змішаний ацидоз: *газовий* (в зв'язку з порушенням перфузії альвеол і набряком легенів) і *негазовий*: метаболічний (в результаті циркуляторної гіпоксії) і видільний нирковий (обумовлений гіпоперфузією нирок).

- **Травма ГМ або вагітність** – змішаний алкалоз: *газовий* (викликаний гіпервентиляцією легенів) і *негазовий* – видільний шлунковий (внаслідок повторної блювоти шлунковим вмістом).

### **Загальна характеристика негазових розладів КОС**

**1. Негазовий ацидоз** (найбільш характерні прояви негазових ацидозів):

- **Збільшення (компенсаторне) альвеолярної вентиляції** (при всіх гострих і в більшості випадків хронічних ацидозів). *При важкому ацидозі може реєструватися «ацидотичне дихання» – глибоке і шумне дихання, періодичне дихання Куссмауля. Причина:* збільшення вмісту  $\text{H}^+$  в плазмі крові стимул для нейронів ДЦ. Однак у міру зменшення  $\text{pCO}_2$  і наростання ступеня пошкодження НС збудливість ДЦ знижується: розвивається **періодичне дихання**.

- **Наростання пригнічення НС і ВВД:** сонливість, загальмованість, сопор, кома (ацидоз при ЦД). *Причини:* порушення енергетичного забезпечення нейронів мозку, викликані зниженням його кровопостачання; дисбалансом

іонів зі зміною фізико-хімічних і електрофізіологічних властивостей нейронів дихального центру, що ведуть до зниження їх збудливості.

- **Недостатність кровообігу** – артеріальна гіпотензія, колапс. *Причини:* зниження тону судин (викликане гіпокапією), зменшенням серцевого викиду.

- **Зниження кровотоку в мозку, міокарді і нирках** посилює порушення функцій НС, серця, а також обумовлює олігурію (зменшення діурезу).

- **Гіперкаліємія обумовлена** транспортом надлишку іонів  $H^+$  в клітину в обмін на  $K^+$  міжклітинної рідини і плазми крові.

- **Гіперосмія** – гіперосмолярний синдром, що обумовлений збільшенням концентрації  $K^+$  в крові (внаслідок пошкодження клітин і підвищення вмісту в плазмі крові із-за «витіснення»  $Na^+$  з їх зв'язку з молекулами білків надлишком  $H^+$ ).

- **Набряки.** *Причини:* гіперосмія тканин, гіперонкія тканин в результаті підвищення гідролізу білків, підвищення проникності стінок артеріол і прекапілярів в умовах ацидозу; зниження реабсорбції рідини в мікросудинах у зв'язку з венозним застоєм (СН).

- **Втрата іонів Са кістковою тканиною з розвитком остеодистрофії.**

*Причина:* витрачання гідрокарбонату і фосфату кальцію кісткової тканини на забуферування надлишку  $H^+$  в крові та інших рідинах організму. Процес регулює ПТГ, а саме: стимулом для його підвищення є зниження концентрації  $Ca^{2+}$  в крові у зв'язку з його включенням в буферні системи. В результаті розвивається остеопороз, остеодистрофія, у дітей – рахіт. Зазначені зміни кальцієвого обміну і стану кісткової тканини отримали назву «**феномен розплати**» за компенсацію негазового ацидозу.

**2. Негазовий алкалоз** (найбільш характерні прояви негазових алкалозів).

- **Гіпоксія.** *Причини:* гіповентиляція легенів, обумовлена зниженням  $[H^+]$  у крові і, як наслідок, зменшенням функціональної активності інспіраторних нейронів дихального центру; збільшення спорідненості Нb до  $O_2$  внаслідок зменшення вмісту  $H^+$  в крові, що обумовлено зниженням дисоціації Нb $O_2$  і поставки  $O_2$  тканинам.

- **Гіпокаліємія.** *Причини:* збільшення виведення  $K^+$  нирками ( в умовах гіперальдостеронізму); активація обміну  $Na^+$  на  $K^+$  у дистальних відділах каналців нирок (у зв'язку з підвищенням у первинній сечі  $K^+$ ); втрата  $K^+$  (у зв'язку з блюванням). *Наслідки:* транспорт  $H^+$  в клітину з розвитком в ній ацидозу; порушення обміну речовин, особливо гальмування протеосинтезу; погіршення нервово-м'язової збудливості.

- **Недостатність центрального і органотканинного кровотоку** – артеріальна гіпотензія. *Причини:* зниження тону стінок артеріол (у зв'язку з порушенням енергозабезпечення та іонного обміну), серцевого викиду, гіповолемії.

- **Порушення мікроциркуляції** аж до ознак капілярно-трофічної недостатності. *Причини:* розлади центрального і органотканинного кровотоку; порушення агрегатного стану крові у зв'язку з гемоконцентрацією (найбільш виражене при повторному блюванні і поліурії).

• **Погіршення нервово-м'язової збудливості** – м'язова слабкість, порушення перистальтики шлунка і кишечника. *Причини:* гіпокаліємія і зміна складу інших іонів в крові і міжклітинної рідини, гіпоксія клітин.

• **Розлади функцій органів і тканин** аж до їх недостатності. *Причини:* гіпоксія, гіпокаліємія, порушення нервово-м'язової збудливості.

#### **Завдання для самостійної роботи.**

Студентам пропонують по 2–3 результати дослідження показників кислотно-основного стану. Необхідно визначити порушення (ацидоз, алкалоз, ступінь компенсації і декомпенсації, вид. Вміти пояснити механізм їх виникнення. Розбір помилок з поясненням правильних відповідей.

#### **Перелік питань та робіт, що підлягають вивченню:**

1. Поняття «кислотно-основний стан», «ацидоз», «алкалоз».
2. Механізми регуляції КОС. Основні показники оцінки КОС.
3. Класифікація порушення КОС. Види порушення КОС.
4. Ацидоз: визначення, види, причини, патогенетичні механізми розвитку.
5. Компенсаторні механізми ацидозу. Клінічні прояви.
6. Показники КОС при різних видах ацидозу.
7. Алкалоз: визначення, види, причини, патогенетичні механізми розвитку.
8. Компенсаторні механізми алкалозу. Клінічні прояви.
9. Показники КОС при різних видах алкалозу.
10. Патогенетична терапія різних варіантів порушення КОС.

#### **Перелік практичних навичок, якими необхідно оволодіти:**

1. Сформулювати поняття «кислотно-основний стан», «ацидоз», «алкалоз».
2. Пояснити патогенетичні механізми розвитку і компенсації порушення КОС.
3. Оцінити показники КОС при різних видах алкалозу та ацидозу.
4. Обґрунтувати на основі отриманих даних патогенетичну терапію різних варіантів порушення КОС.

#### **Ситуаційні задачі для визначення заключного рівня знань**

1. У хворого виявлено порушення прохідності дихальних шляхів на рівні дрібних і середніх бронхів. Які порушення кислотно-лужного стану можна виявити в крові в даному випадку?

*A. Респіраторний алкалоз. C. Метаболічний ацидоз. E. –.*

*B. Респіраторний ацидоз. D. Метаболічний алкалоз.*

2. У хворого під час нападу бронхіальної астми при визначенні  $\text{CO}_2$  в крові виявлено наявність гіперкапнії (газовий ацидоз). Якій буферній системі належить вирішальна роль в компенсації цього стану?

*A. Гемоглобіновій. C. Фосфатній. E. Амоніогенезу.*

*B. Гідрокарбонатній. D. Білковій.*

**3.** У хворого з дихальною недостатністю рН крові 7,35. Визначення рСО<sub>2</sub> показало наявність гіперкапнії. При дослідженні рН сечі відзначається підвищення її кислотності. Яка форма порушення кислотно-основної рівноваги в даному випадку?

- A. Ацидоз метаболічний декомпенсований.*
- B. Ацидоз метаболічний компенсований.*
- C. Ацидоз газовий компенсований.*
- D. Алкалоз газовий компенсований.*
- E. Алкалоз газовий некомпенсований.*

**4.** У хворого на цукровий діабет відзначається високий рівень гіперглікемії, кетонурія, глюкозурія, гіперстенурія та поліурія. Яка форма порушення кислотно-основної рівноваги має місце в цій ситуації?

- A. Метаболічний ацидоз.*
- B. Газовий ацидоз.*
- C. Метаболічний алкалоз.*
- D. Газовий алкалоз.*
- E. Видільний алкалоз.*

**5.** Хвора Л. 48 років з цукровим діабетом надійшла в лікарню у важкому прекомагнотному стані. При дослідженні КОС виявлено метаболічний ацидоз. Який первинний механізм обумовив виявлені зміни КОС?

- A. Виведення лужних компонентів із сечею.*
- B. Порушення використання O<sub>2</sub> в клітинах.*
- C. Порушення буферних систем крові.*
- D. Утворення недоокислених продуктів.*
- E. Зниження виведення CO<sub>2</sub>.*

**6.** У клініку доставлений чоловік 30 років із профузним проносом протягом 12 год. Блювання не було. Які зміни водно-електролітного балансу та КОС спостерігаються у хворого.

- A. Негазовий ацидоз із дегідратацією.*
- B. Газовий ацидоз із дегідратацією.*
- C. Газовий алкалоз із дегідратацією.*
- D. рН крові без змін.*
- E. Негазовий алкалоз із дегідратацією.*

**7.** У людини з хронічним гломерулонефритом наростає загальна слабкість, різка тахікардія з періодичною аритмією, загальмованістю та сонливістю. Який зсув КОС супроводжує наближення уремічної коми?

- A. Негазовий алкалоз.*
- B. Негазовий метаболічний ацидоз.*
- C. Газовий ацидоз.*
- D. Газовий алкалоз.*
- E. Негазовий видільний ацидоз.*

**8.** При піднятті в гори у альпініста виникла ейфорія, яка змінилася головним болем, запамороченням, серцебиттям, задишкою, яка перейшла в апное. Яке порушення кислотно-лужної рівноваги розвинулося в даному випадку?

- A. Газовий алкалоз.*
- B. Негазовий ацидоз.*
- C. Газовий ацидоз.*
- D. Негазовий алкалоз.*
- E. Видільний алкалоз.*

9. У альпініста, який піднявся на висоту 5 200 м, розвинувся газовий алкалоз. Що є причиною розвитку алкалозу?

- A. Гіповентиляція легенів. D. Введення кислот.*  
*B. Гіпервентиляція легенів. E. Підвищення температури*  
*C. Введення лугів. навколишнього середовища.*

10. У пацієнта в результаті тривалого блювання відбувається значна втрата шлункового соку, що є причиною порушення кислотно-основного стану в організмі. Яка з перерахованих форм порушення КОС має місце?

- A. Негазовий алкалоз. D. Газовий алкалоз.*  
*B. Газовий ацидоз. E. Метаболічний ацидоз.*  
*C. Негазовий ацидоз.*

11. У вагітної жінки розвинувся токсикоз із важкою повторною блювотою протягом доби. До кінця доби почали проявлятися клонічні судоми та зневоднення організму. Яке зрушення КОС викликало описані зміни?

- A. Газовий ацидоз. D. Негазовий метаболічний ацидоз.*  
*B. Газовий алкалоз. E. Негазовий видільний ацидоз.*  
*C. Негазовий видільний алкалоз.*

12. У хворого 40 років ознаки гірської хвороби: запаморочення, задишка, тахікардія, рН крові – 7,50, рСО<sub>2</sub> – 30 мм рт. ст., зсув буферних основ +4 ммоль/л. Яке порушення КОС має місце?

- A. Газовий алкалоз. C. Негазовий алкалоз. E. Газовий ацидоз.*  
*B. Видільний ацидоз. D. Негазовий ацидоз.*

13. У хворого після прийняття недоброякісної їжі розвинувся багаторазовий пронос. На наступний день у нього знизився артеріальний тиск, з'явилася тахікардія, екстрасистоля; рН крові – 7,18. Ці порушення є наслідком розвитку якої патології?

- A. Негазового алкалозу. D. Негазового ацидозу.*  
*B. Газового ацидозу. E. Газового алкалозу.*  
*C. Метаболічного алкалозу.*

14. У немовляти з пілороспазмом у результаті часто повторюваної блювоти з'явилася слабкість, гіподинамія, іноді судоми. Яка форма порушення КОС у нього спостерігається?

- A. Видільний алкалоз. D. Метаболічний ацидоз.*  
*B. Екзогенний негазовий ацидоз. E. Видільний ацидоз.*  
*C. Газовий алкалоз.*

15. У чоловіка 32 років, хворого на пневмонію, спостерігається закупорка мокротою дихальних шляхів. Яка зміна КОС при цьому буде розвиватися в організмі хворого?

- A. Змін не буде. D. Метаболічний алкалоз.*  
*B. Респіраторний алкалоз. E. Респіраторний ацидоз.*  
*C. Метаболічний ацидоз.*

16. У хворого струс головного мозку, що супроводжується повторною блювотою та задишкою. При обстеженні: рН – 7,62; рСО<sub>2</sub> – 40 мм рт. ст. Яке порушення КОС у хворого?

- A. Негазовий алкалоз. C. Негазовий ацидоз. E. Газовий алкалоз.  
 B. –. D. Газовий ацидоз.

**Еталони правильних відповідей на ситуаційні задачі**

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
B	A	C	A	D	A	E	A	B	A	C	A	D	A	E	A

**Рекомендації щодо оформлення результатів роботи**

1. Письмова відповідь на тестові завдання (базовий рівень знань).
2. Результати експерименту оформлені у вигляді протоколу проведення експерименту з визначенням відповідних висновків.
3. СРС. Протокол аналізу показників КОС.
4. Протокол рішення ситуаційних завдань з поясненням правильних відповідей (заключний рівень знань).

**Література**

**Основна**

1. Патолофізіологія : підручник / Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко, А.І. Гоженко та ін. ; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 6-те вид., виправл. Київ : ВСВ «Медицина», 2017. 752 с.
2. Атаман О.В. Патолофізіологія : в 2 т. Т. 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. Вінниця : Нова Книга, 2012. 592 с.
3. Атаман О.В. Патолофізіологія : підручник: в 2 т. Т. 2. Патолофізіологія органів і систем. Вид. 2-ге, стер. Вінниця : Нова Книга, 2017. 448 с.
4. Патолофізіологія / за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. 4-те вид., переробл. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2014. 752 с.
5. Сімеонова Н.В. Pathophysiology = Патолофізіологія ; за наук. ред. В.А. Міхньова. Київ : ВСВ «Медицина», 2010. 544 с.
6. General and Clinical Pathophysiology / ed. by A.V. Kubyshkin. Vinnitsia : Nova Knyha Publishers, 2011. 656 p.

**Допоміжна**

7. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. Robbins Pathology basis of disease. 8th ed. Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2010. 1450 p.
8. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях : навч. посіб. Вид. 3-тє, доп. та перероб. Вінниця : Нова Книга, 2010. 547 с.

*Навчальне видання*

# ЗАГАЛЬНА ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

*Методичні вказівки*

*для підготовки до практичних занять студентів  
(спеціальність «Медицина» і «Стоматологія»)*

Упорядники    Мирошніченко Михайло Сергійович  
                    Бібіченко Вікторія Олександрівна  
                    Кучерявченко Марина Олександрівна  
                    Павлова Олена Олексіївна  
                    Шевченко Олександр Миколайович  
                    Ковальцова Марина Вікторівна  
                    Коляда Олег Миколайович  
                    Кузнецова Мілена Олександрівна  
                    Кузьміна Ірина Юріївна  
                    Литвиненко Олена Юріївна  
                    Морозов Олександр Володимирович  
                    Сафаргаліна-Корнілова Надія Асхатівна

Відповідальний за випуск    М.С. Мирошніченко



Редактор Е.Є. Дєпрінда  
Коректор М.В. Тарасенко  
Комп'ютерна верстка О.Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум. друк. арк. 15,2. Зам. № 23-34348.

---

**Редакційно-видавничий відділ**  
**ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022**  
**izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knmu.edu.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008