

**Министерство образования и науки Кыргызской Республики
Ошский Государственный Университет
Медицинский факультет
Кафедра «Биохимии, патофизиологии и фармакологии»**

Курс патологической физиологии

ОШ 2010

УДК 616
ББК 52,5
К 93

Печатается по решению редакционно-издательского Совета медицинского факультета Ошского государственного университета в составе: д-р.мед.наук., проф. Ж.Ж. Жеенбаев (председатель), д-р.мед.наук., проф. Тайчиев И.Т. (отв.секретарь), д-р.мед.наук., проф. Р.Д. Джолдубаев, д-р.мед.наук., проф. А.Р.Жумабаев, д-р.мед.наук., проф.М.М. Ефремов, д-р.мед.наук., проф. Ш.А. Сулайманов, д-р.мед.наук., проф. С.Т.Шатманов.

Рецензенты:

- 1 Белов Г.В. - заместитель директора НПО «Профилактическая медицина», д.м.н., профессор
- 2 Муратов Ж.К. – декан ФПМО ОшГУ, к.м.н., доцент

Составитель:

Калматов Р.К. – канд.мед.наук., и.о., доцента кафедры «Биохимия, патофизиология и фармакология»

к 93 Курс патологической физиологии (Сост. Р.К.Калматов.-Ош; 2011
264 стр.)

ISBN 978-9967-24-950-9

Курс патологической патофизиологии предназначен для студентов III курса по специальности «Лечебное дело», «Педиатрия», «Стоматология».

Учебное пособие представляет собой руководство по ключевым вопросам патогенеза заболеваний. Материал изложен в традиционной последовательности – вначале общая патофизиология, затем клиническая патофизиология.

Учебное пособие написано с учетом психологии восприятия знаний студентами – кратко и доступно.

К 4107010000-11

УДК 616
ББК 52,5

ISBN 978-9967-24-950-9

© ОшГУ, 2011

Часть I. Общая патофизиология.

Тема №1 «Предмет, задачи и методы патофизиологии. Общая нозология»

1. Патофизиология как наука и учебная дисциплина, ее предмет, задачи и методы исследования.
2. Характеристика патофизиологического эксперимента, преимущества и недостатки экспериментального метода.
3. Взаимоотношения патофизиологии с другими дисциплинами.
4. Общая нозология.

Патологическая физиология - это наука, преимущественно в эксперименте на животных изучающая общие закономерности возникновения, развития и прекращения болезни и патологических процессов у человека. Это наука о жизнедеятельности больного организма или общая патология. Предметом изучения патофизиологии являются общие закономерности прежде всего функционального характера на уровне клетки, органов, систем и больного организма в целом, определяющие возникновение и течение болезни, механизмы резистентности, предболезни, выздоровления и исхода болезни. Общие закономерности выводятся на основании исследования патологических процессов, состояний и патогенеза различных синдромов и заболеваний.

Патологическая физиология складывалась как экспериментальная наука, однако наряду с этим развивалась и клиническая патофизиология, которая при помощи безвредных методов исследования изучала вопросы патофизиологии в клинике. Таким образом, патофизиология - наука методологическая, учит врача наиболее общим законам развития болезни и на их основе - решению сложных ситуаций.

Всякая наука должна иметь свой предмет и свой метод. Предмет патофизиологии - больной человек, а метод - патофизиологический эксперимент, позволяющий воспроизвести на животных модели болезни человека и патологических процессов и на этих моделях исследовать задачи патологической физиологии.

Патологическая физиология решает 6 задач:

- 1) изучение проблем общей патологии - создание общего учения о болезни или **общая нозология**,
- 2) изучение причин болезни и создание общего учения о причинности в патологии - то есть законов, управляющих причинами - это **общая этиология**,
- 3) изучение общих механизмов возникновения, развития и прекращения болезней и патологических процессов - **общий патогенез** - это главная задача,
- 4) изучение **типовых патологических процессов** - фундамент болезни (их около 20 в различных комбинациях),

5) изучение общих закономерностей нарушения и восстановления деятельности отдельных физиологических систем и органов - **частная патофизиология**, где наиболее важным является изучение **показателей недостаточности** системы или органа,

б) обоснование новых методов лечения - это создание учения о принципах **патогенетической терапии** - то есть воздействия на механизмы развития болезни на основе знаний патогенеза.

Методы исследования:

1. Патофизиологический эксперимент на животных;
2. Патофизиологическое исследование больного человека (менее характерно).

Структура эксперимента и его особенности. Эксперимент бывает острый и хронический.

Фазы эксперимента:

1. Исследование исходного фона.
2. Получение "модели" болезни и исследование ее патогенеза, механизмов болезни;
3. Патогенетическая терапия (регуляция механизмов патогенеза).

Преимущества экспериментального метода изучения болезни перед клиническим:

а) в эксперименте всегда есть возможность определения исходного уровня показателей, возможность количественно оценить изменения по сравнению исходным с фоном, а в клинике врач не имеет этого,

б) благодаря получению модели в эксперименте неограниченные возможности изучения причин поскольку есть жесткая связь между действующим причинным фактором и развивающейся патологией так как моделирование и есть изучение причины,

в) в эксперименте есть возможность изучения механизмов начальных, самых ранних фаз развития заболевания, скрытых от клинического наблюдения, а ведь именно они являются пусковыми механизмами,

г) в эксперименте есть неограниченные возможности изучения патогенеза - самых глубинных, интимных механизмов патологии, ведь можно применить любые приемы,

д) эксперимент дает неограниченные возможности научного обоснования разработки новых методов лечения.

В эксперименте используются различные методы: биофизические, физиологические, биохимические, морфологические, иммунологические.

Используются различные виды острого эксперимента (вивисекция) и хронического (метод условных рефлексов, вживление электродов в ткани, создание фистул).

Трудности и недостатки экспериментального метода:

- 1) выбор животного для экспериментального исследования,
- 2) ее все болезни моделируются на животных,
- 3) труден перенос экспериментальных данных в клинику,

- 4) трудно создать модель болезни,
- 5) этические проблемы.

Клиническая патофизиология имеет свои принципиальные особенности, поскольку различные проявления *опосредования* биологических процессов социальными являются важнейшим звеном в жизни здорового и больного человека. Главный аппарат опосредования это нервная и другие регулирующие системы и трудовая деятельность, что наряду с иными факторами отличает человека от животного.

Патологическая физиология связывает биологические дисциплины с клиническими, как переходный мостик: основой патофизиологии как науки являются биология, нормальная физиология, биохимия. Патофизиология связана с морфологическими дисциплинами (анатомия, гистология, патанатомия), т.к. изучение функции в отрыве от структуры клетки невозможно. Тесная связь с нормальной физиологией не означает тождества. Разнообразие нарушений жизнедеятельности клеток, органов, организма в целом в патологии все же не имеет "*прообраза*" этих нарушений в здоровом организме. В зависимости от причины, вызвавшей заболевание; от реактивности организма и влияния внешней среды в самом организме создаются самые различные комбинации нарушений функции и реактивных изменений. При болезнях ряд изменений обусловлен выработанными в процессе эволюции и закрепленными наследственностью формами реагирования клеточных элементов, органов, физиологических систем в условиях патологии.

Патофизиология как учебная дисциплина. При подготовке практического врача патофизиология вооружает его знанием общих законов развития болезни, общих принципов управления болезнью, вооружает врача правильной методологией анализа болезни и патологических процессов. Преподавание патофизиологии имеет целью научить студентов применять естествознание у постели больного, т.е. разбираться в механизме развития болезней и процессов выздоровления, опираясь на общие законы деятельности органов и систем. Таким образом, патологическая физиология вооружает врача правильным методом достижения истины кратчайшим путем и простыми методами, позволяющими быстро и экономично произвести анализ исследуемой патологии - т.е. является **методологией**.

Преимущества патофизиологии - каждая болезнь состоит из небольшого количества патологических процессов - их около 20, которые имеют общие законы развития. Поэтому думающий врач может полноценно анализировать любое заболевание, а частные детали уже не вызовут такого затруднения (лихорадка, воспаление везде развиваются по одним законам, переплетаются, образуют различные комбинации).

Общая нозология - общее учение о болезни, важнейшими элементами которой являются:

- а) повреждение,
- б) реакция,
- в) патологический процесс,
- г) патологическое состояние,
- д) болезнь.

Реакция - явление противодействия повреждению, направлена на устранение его и восстановление исходного состояния. Между повреждением и реакцией существует определенное соответствие: при относительно слабом повреждении уровень реакции соответствует или превосходит повреждение. При сильном повреждении уровень реакции может быть ниже. Врач судит об уровне повреждения не по самому повреждению, а по реакции на него. В случае, когда уровень реакции достаточен - это хорошо, но если реакции недостаточно для устранения повреждения, необходимо ее усилить.

Виды реакции: 1) **защитно-приспособительная** осуществляет приспособление к повреждению;

2) **патологическая**, по механизму своему также защитно-приспособительная, но вследствие необычного количества или качества приводит к возникновению вторичного повреждения (лихорадка, гной);

3) **адаптивные** реакции - длительно действующие в организме в условиях изменившейся среды существования.

Патологический процесс - это сочетание явлений повреждения, защитно-приспособительных и патологических реакций. Типичный патологический процесс закономерное сочетание составляющих его элементов при их всегда одинаковом строго последовательном включении (всегда в одинаковом порядке независимо от места локализации патологического процесса и его вида). Характерные черты - динамичность и фазность.

Если патологический процесс остановился в какой-то точке развития - это уже **патологическое состояние** (процесс без движения).

Патологический процесс по структуре ближе к понятию **болезнь**, включает составные части, но болезнь более сложное явление.

Общебиологические признаки здоровья:

1) структурная и функциональная полноценность здорового организма;

2) гомеостаз - постоянство показателей внутренней среды, способность сохранять его и оптимальный уровень реагирования;

3) равновесие организма с внешней средой, независимость от нее.

Общебиологические признаки болезни:

1) наличие ряда патологических процессов с нарушением структуры и функции органа;

2) нарушение гомеостаза, хотя бы частично;

3) нарушение приспособления организма к изменяющимся условиям внешней среды со снижением биологической и социальной активности.

При диагностике болезни необходимо обязательно оценивать эти 3 критерия болезни и, помимо биологических показателей, следует учитывать показатели приспособляемости к внешней среде. Это легче всего сделать при нагрузке при функциональных пробах, но делать это нужно осторожно.

Болезнь (morbus) - сложное явление, которое состоит из ряда основных элементов. В болезни всегда есть две стороны: повреждение и реакция на него. Важнейший составной элемент болезни - **нарушение гомеостаза** и взаимодействия организма с внешней средой.

При болезни имеет место изменение ряда гомеостатических показателей, которые в организме удерживаются очень жестко и сдвиг их приводит к гибели (например рН). Хотя нужно отметить, что основная масса показателей может колебаться в определенной степени (например температура тела, биохимический или клеточный состав крови). В принципе **гомеостаз - максимальная экономичность функционирования организма**, возможность более полноценного приспособления к изменяющимся условиям внешней среды. Гомеостаз полезен в здоровом организме, а при болезни он нарушается. Утрачивая гомеостаз организм теряет обычные механизмы регуляции. Приспособление к внешней среде будет неполноценным (например ребенок с лихорадкой очень чувствителен к гипоксии).

Термин "**болезнь**" применяется для:

1) обозначения заболевания конкретного человека, понятия о болезни как нозологической единице и

2) обобщенного понятия о болезни, как биологическом и социальном явлении. Представление о болезни связано с качественно отличающейся от здоровья формой существования организма. Но в то же время эти состояния находятся в тесном единстве, так как состояния здоровья и болезни представляют хотя и различные, но неразрывно связанные между собой формы проявления жизни.

Тема №2 «Общая этиология. Повреждение»

1. Понятие об этиологии.

2. Повреждение, его виды.

3. Показатели повреждения клеточных структур.

Общая этиология - общее учение о причинности в патологии. При рассмотрении этиологии болезней человека возникают трудности в том, что на организм одновременно или последовательно могут действовать многие болезнетворные факторы, каждый из которых способен вызвать повреждение и поэтому очень сложно определить, какой же из них является истинно причинным (УФО, холод, микробы, недоброкачественная пища, эмоциональные хронические перегрузки).

Теории этиологии:

1. **Монокаузализм** - однопричинность. Для возникновения заболевания достаточно действия одного специфического болезнетворного фактора. Этот фактор определяет картину болезни, а болезнь повторяет его свойства, она - как бы отпечаток повреждающего действия фактора. Заслуга данной теории - открытие материального субстрата болезни, его конкретного виновника.

2. Как противовес монокаузализму возник **кондиционализм**, согласно которому болезнь возникает в условиях действия многих равнозначных факторов, их сочетание следует считать причиной заболевания. Кондиционализм не выделяет специфического ведущего фактора, а только сочетание равноценных факторов.

3. Как вариант кондиционализма - **анализ факторов риска** болезни, когда каждому фактору дают количественное выражение в происхождении болезни. На анализе большого числа случаев *одного конкретного заболевания* выясняют относительную частоту факторов в происхождении болезни.

4. **Полиэтиологизм** - как подход к анализу этиологии. Специфические формы болезни могут быть вызваны разными специфическими факторами (опухоль вызывают: лучевое воздействие, химические канцерогены, биологические агенты).

5. **Диалектический материализм** подразумевает, что болезнь возникает в условиях влияния многих факторов; среди которых выделяют главный причинный фактор и условия. Характерными свойствами причинного фактора являются:

- 1) необходимость,
- 2) он вызывает возникновение нового явления - следствие,
- 3) он придает болезни специфические черты, причем в большей степени специфичность именно начального повреждения.

Причина возникновения конкретного заболевания это диалектический процесс взаимодействия этиологического фактора с организмом в определенных условиях. Условия сами по себе не определяют специфичности болезни, но их действие необходимо для возникновения специфического причинного взаимодействия. Выделяют **условия внешние и внутренние, способствующие и препятствующие, достаточные и модифицирующие**.

Достаточные условия - это те, без которых этиологический фактор не вызовет патологии. Эти факторы количественно определяют взаимодействие причинного фактора с организмом, облегчают или наоборот, противодействуют этому взаимодействию, но лишены главного признака этиологического фактора - его специфичности.

Таким образом, **общая этиология** - учение о причинах и условиях возникновения болезни; в более узком смысле термином "этиология" обозначают причину возникновения болезни или патологического процесса. Причина заболевания - это взаимодействие организма с этиологическим

фактором в конкретных условиях - как начальный пусковой механизм болезни.

Главнейшие составные элементы болезни - повреждение, реакция, патологический процесс.

Патофизиология повреждения (механизмы повреждения). Болезнь - это жизнь поврежденного организма. В основе любой патологии лежит повреждение и реакция на это повреждение. Повреждением (*alteratio* - изменение) называется нарушение гомеостаза, вызванное действием этиологического фактора в определенных условиях. Это может быть **нарушение морфологического** гомеостаза, то есть нарушение анатомической целостности тканей и органов, повлекшее за собой нарушение их функции, **нарушение биохимического** гомеостаза - патологические отклонения содержания в организме различных веществ в виде избытка или недостатка (гипергликемия → диабет → диабетическая кома; гипогликемия → гипогликемическая кома). **Нарушение функционального** гомеостаза - это патологические отклонения функций различных органов и систем в виде **повышения** или **понижения**.

Виды повреждения, классификация повреждений:

I) **во времени** :

1. первичное, вызванное непосредственным действием этиологического фактора: ожог, кислоты, щелочи, электрический ток, микробы - определяют специфику повреждения,

2. вторичное - как следствие избыточной или извращенной, неадекватной реакции на первичное повреждение.

II) **специфическое и неспецифическое** .

III) **по характеру процесса**: острое и хроническое.

IV) **по степени выраженности**: обратимое - некробиоз и паранекроз и необратимое - некроз.

V) **по исходу**: полное или неполное восстановление и гибель.

Острое повреждение - результат мгновенных изменений гомеостаза при действии мощных повреждающих факторов (остро развивающаяся ишемия клетки): а) резкое снижение макроэргов, б) нарушение перекисного окисления липидов, в) снижение мембранного потенциала и гибель клетки.

Хроническое повреждение - медленно развивающаяся ишемия клетки проявляется: 1) накоплением липидов в результате снижения их перекисного окисления; 2) отложением пигментов (например пигмента старения клетки *липофусцина*, который постепенно накапливается и определяет продолжительность жизни клеток.

Острое набухание клетки обратимо, когда при прекращении ишемии исчезают признаки набухания. Необратимое острое набухание сопровождается снижением макроэргов пуриновых оснований и приводит к гибели клетки из-за неспособности продолжать жизнь. Смерть сопровождается некрозом клетки, необратимыми изменениями клеточных структур в результате аутолиза белков, углеводов, липидов ферментами

лизосом - гидролазами. Смерть - гибель клетки, может наступить и без некроза под действием таких фиксаторов, как формальдегид, глютаровый альдегид, которые быстро разрушают ферменты тканей и препятствуют некрозу.

Повреждение клеточных мембран. Клеточная мембрана - это слой фосфолипидов, в которые встроены белковые молекулы и липопротеиды. Белковые молекулы выполняют 3 функции:

- 1) ферментативную,
- 2) насосную или транспортную,
- 3) рецепторную.

Упаковка этих структур осуществляется за счет гидрофобных связей. При повреждении этих структур страдают прежде всего белковые молекулы, нарушается их способность поддерживать гидрофобный гомеостаз клетки. Нарушается:

- 1) ферментативная активность,
- 2) проницаемость (мембрана неповрежденной клетки не пропускает коллоидные краски),
- 3) электропроводимость и
- 4) заряд.

Все это ведет к нарушению ионного гомеостаза, в клетке накапливаются ионы натрия, вне клетки K^+ , Ca^{2+} , возникает угроза лизиса клетки, выход воды при травме тканей, отек тканей мозга. За сутки 3-4 л жидкости превращается в лимфу.

Патофизиологические показатели повреждения клеток и субклеточных структур:

1) общий показатель - нарушение неравновесного состояния клетки с окружающей ее средой: состав и энергетика клетки не соответствуют окружающей среде - выше энергетика, иной ионный состав, воды в 10 раз больше, K^+ в 20-30 раз, глюкозы в 10 раз больше, чем в окружающей среде, зато Na^+ в клетке меньше в 10-20 раз.

2) поврежденная клетка утрачивает свою **неравновесность** и приближается к показателям окружающей среды, а мертвая клетка имеет точно такой же состав за счет простой диффузии. **Равновесие** организма с внешней средой и обеспечивается этой *неравновесностью клетки по отношению к окружающей среде*. Потеря неравновесности в следствие повреждения ведет к утрате клеткой K^+ , воды, глюкозы, энтропического потенциала, рассеиванию энергии во внешнюю среду (энтропия - выравнивание энергетического потенциала).

Повреждение на уровне клетки может быть **специфическим**. Эта специфичность определяется этиологическим фактором. Например, для механического повреждения таким специфическим нарушением будет нарушение целостности структуры ткани, клеток, межклеточных образований: сдавление, размозжение, ушиб, растяжение, разрыв, перелом, ранение. Для термического повреждения специфическим его выражением будет коагуляция и денатурация белково-липидных структур клеток.

Неспецифические проявления альтерации:

- 1) ацидоз,
- 2) повышение осмотического давления в клетке,
- 3) накопление воды в свободном состоянии - вакуолизация,
- 4) изменение коллоидного состава протоплазмы.

Дистрофические изменения: белковая дистрофия, мутное набухание, зернистое перерождение, жировая декомпозиция, инфильтрация, разрушение ядра: кариолизис - растворение, кариорексис - распад, кариопикноз - сморщивание. Развивается некробиоз, некроз, повреждение клеточных структур, вакуолизация цитоплазмы, потеря распознаваемости органелл, разрыв гистоплазматических мембран.

Переходным компонентом от клеточного уровня повреждения является **повреждение функционального элемента органа**. В состав функционального элемента органа входит:

1. паренхиматозная клетка, обеспечивающая специфику данного органа: в печени - гепатоцит, в нервной системе - нейрон, в мышце - мышечное волокно, в железах - железистая клетка, в почках - нефрон.

2. соединительно-тканые компоненты: фибробласты и фиброциты, гиалиновые и коллагеновые волокна - соединительно-тканый остов, выполняющий роль опорного аппарата.

3. нервные образования:

а) рецепторы - чувствительные нервные окончания начало афферентной части рефлекторной дуги;

б) эффекторные нервные окончания, регулирующие различные функции: сокращение мышц, отделение слюны, слез, желудочного сока;

4. микроциркуляторное русло и

5. лимфатические капилляры.

Микроциркуляция - это кровообращение на участке: 1) артериол, 2) прекапилляров, 3) капилляров, 4) посткапилляров, 5) венул. Прекапилляры заканчиваются прекапиллярным сфинктером, при сокращении которого кровь, минуя капилляры, сбрасывается в венулы по артерио-венозным шунтам. Возникает патологическое депонирование крови, стаз в капиллярах, гипоксия.

Эта система микроциркуляции обеспечивает функциональный элемент органа кислородом и питательными веществами и удаляет углекислый газ и продукты обмена веществ, обеспечивает движение *биологически активных веществ* и *медиаторов* (катехоламинов, биогенных аминов, гормонов, кининов, простагландинов, метаболитов и параметаболитов, ионов, ферментов и других элементов, определяющих состояние гомеостаза).

Тема №3 «Общий патогенез»

1. Понятие патогенеза.
2. Элементы патогенеза.
3. Роль нервных механизмов в патогенезе заболеваний.

4. Особенности регулирования функций организма при болезни.

Патогенез - это учение о механизмах возникновения, развития и прекращения болезней и патологических процессов.

Учение о патогенезе основано на общих представлениях о болезни, на анализе роли причинного фактора в патологии; основного звена и причинно-следственных отношений; общих и местных изменений в реакции целостного организма и связано с философскими аспектами медицины. Нередко взаимодействие этиологического фактора с организмом происходит в течение короткого промежутка времени в виде пускового механизма: направленное действие электрического тока, кислот, высокой температуры в течение долей секунды. Однако развивающиеся в результате этого патологические процессы формируют ожоговую болезнь, которая протекает длительный период, а последствия ожогов нуждаются в различных методах лечения. Патогенез при действии подобных экстремальных этиологических факторов определяется внутренними патогенетическими факторами, проявляющимися в момент взаимодействия этиологического фактора с тканями и органами, а также в результате их деструкции и образования биологически активных веществ.

К патологическим факторам относятся:

- 1) раздражение рецепторов и нервных проводников,
- 2) выделение из поврежденных тканей биологически активных веществ (гистамина, серотонина, адениловых нуклеотидов и др.),
- 3) влияние на организм гуморальных факторов ответной и не всегда адекватной реакции нейроэндокринной системы (накопление медиаторов нервного возбуждения, глюкокортикоидов, катехоламинов).

Элементы патогенеза: выделяют основное (главное) звено патогенеза - т.е. пусковой фактор и патогенетическую цепь. Главное звено (пусковой фактор) патогенеза - это такое явление, которое определяет развитие процесса с характерными для него специфическими особенностями под влиянием повреждения. Именно с него включается патогенетическая цепь и без него невозможно дальнейшее развитие патогенеза.

Цепь патогенеза - последовательное включение ведущих механизмов болезни, связанных между собой причинно-следственными связями.

Ведущие факторы патогенеза включаются по времени позднее главного звена. К патогенезу относятся стержневые механизмы, обеспечивающие специфичность данного заболевания, и задача врача - среди многообразия различных проявлений определить патогенез заболевания.

Для иллюстрации цепи патогенеза разберем схему развития патогенеза острой кровопотери: этиологический фактор (кровопотеря) вызывает пусковой фактор, главное звено (уменьшение ОЦК) и реакции на понижение ОЦК: рефлекторное сужение сосудов, увеличение выброса крови и жидкости из депо, усиление реакции дыхательной системы и другие. Но если защитно-приспособительных реакций недостаточно, то развивается гипоксемия и гипоксия тканей, это ведет к патологическому

нарушению обмена веществ, возникает ацидоз → нарушение деятельности центральной нервной системы (особенно дыхательного и сосудодвигательного центров) → усугубление гипоксемии → повреждение клеток и субклеточных структур → накопление недоокисленных продуктов и дальнейшее нарушение функций различных систем организма.

Важнейшим механизмом развития болезни является нарушение регуляции гомеостаза и, особенно, нарушение механизма функционирования обратных связей. Это лежит в основе образования порочных кругов патогенеза, т.е. замыкание цепи патогенеза по круговому типу, когда возникшее патологическое отклонение уровня функционирования органа или системы начинает поддерживать и усиливать себя в результате появления положительной обратной связи. Так, при кровопотере патологическое депонирование крови, выход ее жидкой части из сосудистого русла увеличивают дефицит ОЦК, нарастает гипотензия, которая, в свою очередь, через барорецепторы активирует симпатoadреналовую систему, усиливает сужение сосудов, централизацию кровообращения, патологическое депонирование крови и дальнейшее нарастание гипоксии ЦНС, падение возбудимости ДЦ и ВМЦ. Своевременная диагностика начальных стадий образования порочного круга и предупреждение его становления имеет большое значение для успешного лечения болезни. Исход заболевания зависит от соотношения приспособительных и компенсаторных механизмов с патологическими явлениями, обусловленными разрушающим действием этиологического фактора: неадекватностью, нецелесообразностью ответных реакций организма: возникают истощающие организм гиперреакции либо замыкаются порочные круги патогенеза, ликвидация которых возможна только при проведении комплексного лечения.

Во многих случаях патология усугубляется вследствие слишком активной и неадекватной реакции организма, например при аллергических реакциях, болевом шоке. Слишком сильное раздражение чувствительных нервов вызывает их определенную местную деструкцию, не угрожающую жизни, а организм может погибнуть от болевого шока.

Виды терапии:

1. **Этиотропная терапия** - наиболее эффективный вид терапии, направленной на устранение этиологического фактора, но ее возможности ограничены, поскольку обычно действие этиологического фактора кратковременно.

2. **Патогенетическая терапия** - направлена на механизмы патогенеза болезни, это ведущий метод в современных условиях. Патогенетическая терапия имеет огромное значение, ее основной задачей является выбор методов и средств, которые могут устранить или ослабить действие основного звена и ведущих факторов патогенеза и усилить компенсаторные процессы в организме.

3. **Симптоматическая терапия** - направлена не на патогенез, а лишь на устранение симптомов, беспокоящих больного (например головная боль

есть при многих болезнях и устранение ее не влияет на патогенез, это лишь внешний эффект, что-то нужно назначить больному, убедить его в скором выздоровлении.

Принципы патогенетической терапии :

1. Патогенетическая терапия должна быть динамичной, изменчивой и соответствовать этапу патогенеза болезни.

2. Наиболее эффективна патогенетическая терапия, направленная против пускового звена патогенеза. Если его во время устранить, то болезнь прекращается. Патогенетическую терапию нужно начинать очень рано, успех ее зависит от ранней диагностики, пока цепь патогенеза не разветвилась.

3. Вмешательство врача должно быть обязательно и неотложно в следующих случаях:

а) при возможности устранить или уменьшить повреждение,

б) при действии экстремальных факторов (так как при этом защита всегда недостаточна),

в) при недостаточности защитно-приспособительных механизмов даже при относительно небольшом повреждении (например при иммунодефиците микробное воздействие приводит к тяжелейшим последствиям),

г) при образовании порочного круга - его нужно немедленно разорвать, иначе может быть гибель всего организма или его части, где образовался порочный круг.

4. *Врачу не следует вмешиваться* при невозможности воздействовать на повреждение при достаточном уровне защитно-приспособительных реакций, ведь организм способен к самовыздоровлению, самоисцелению. Это заготовленные природой механизмы выздоровления, они оптимальны. *Лечит природа, врач только помогает исцелению.* Попытки усилить реакции, когда они достаточны и соответствуют повреждению становятся опасными, так как могут возникнуть патологические реакции и вторичное повреждение. При воздействии на защитные реакции организм теряет тренированность на будущее (вакцинации сняли естественный иммунный процесс и иммунитет стал искажаться, возникает аллергия). При подавлении симптомов болезнь растягивается (при устранении лихорадки снижается защита организма).

Роль нервных механизмов в патогенезе заболеваний.

При повреждении в организме возникают различные реакции. Наибольшее значение в качестве регулирующих механизмов имеют *нервные* и *гормональные* механизмы регуляции. Они обуславливают реакции целостного организма: повреждение органа, ткани → раздражение нервных рецепторов → *реакции* нервной системы + *реакции* эндокринной системы → *регуляция* кровообращения, специфических функций, трофики, обмена веществ.

Нервные механизмы - запускающие в защитно-приспособительных реакциях (пусковые), а гормональные по времени включаются позднее нервных и поддерживают нервную реакцию, как исполнительная часть нейроэндокринной регуляции.

Важнейшими формами участия нервной системы в патогенезе болезней и патологических процессов являются: **возбуждение** и **торможение**.

Возбуждение - универсальная реакция нервной системы, и на базе его регулируются механизмы защиты и приспособления и запускаются гормональные реакции. В начале действия повреждающих агентов возникает диффузное генерализованное возбуждение, захватывающее все этажи нервной системы. В зависимости от силы повреждения агента длительность диффузия возбуждения будет разная: при действии относительно слабого повреждающего агента возбуждение будет дольше, а при действии повреждающих агентов большой силы общее возбуждение будет коротким - секунды. Возбуждение может быть моторное, психоэмоциональное, иногда повышается работоспособность, раздражительность - эта фаза предшествует заболеванию. В норме возбуждение в ЦНС передается по вектору, а при патологии может быть иррадиация возбуждения против вектора. Известны физиологическая доминанта, патологическая доминанта и детерминанта.

Торможение играет важнейшую роль в защите нервной системы: Формы торможения так же различны:

1) **активное**, регулирующее, центральное торможение - (как механизм защиты) развивается комплекс различного рода тормозных процессов, сопряженных с возбуждательными, взаимодействие их обеспечивает анализ действующих на организм факторов и организацию приспособительного поведения для сохранения **гомеостатического равновесия** с внешней средой. Оно обеспечивает снижение чувствительности нервных образований к патологическому раздражению, вызванному повреждением, предохраняя от перераздражения. Характерной чертой центрального торможения является сохранение адекватного ответа на раздражители различной силы.

Так и уровень воспитанности определяется активным торможением.

2) **запредельное** торможение возникает при действии очень длительного или сильного возбуждения или повреждения и характеризуется фазностью, изменением реакции на раздражители различной силы или биологического значения. Фазы его: уравнивательная, парадоксальная, наркотическая

(тормозная), ультрапарадоксальная (развивается только в коре головного мозга). Торможение начинается с коры головного мозга и по мере действия раздражителя спускается на более низкие (но более устойчивые) этажи, а высвобождение-снизу вверх. Роль торможения двойная:

- 1) предохранение нервных клеток от гибели, т. е. их защита;
- 2) снижение приспособления и возможная гибель организма.

Особенности регуляции функций организма при болезни заключаются в том, что физиологические показатели на длительное время выходят за гомеостатические границы - более высокий или низкий уровень. Регуляция функций при болезни конечно есть, но не гомеостатическая.

При болезни функции регулируются по типу **аварийного регулирования**, это позволяет сохранить жизнь или ткани от гибели, но ухудшаются приспособительные реакции организма как целого. Это единственный вариант сохранения жизни в данных условиях. При болезни сохраняются те же нормы функциональной деятельности, что и в здоровом организме, никаких новых функций организм не приобретает.

При болезни:

1) происходит выход показателей за пределы гомеостатических, но приближаясь к границам, опасным для жизни, не выходит за их пределы *за счет включения* защитно-приспособительных реакций, что и обеспечивает приспособление к повреждению;

2) нарушается способность к гомеостатической регуляции, но сохраняется способность к выживанию. *Способ регуляции, позволяющий сохранить жизнь ценой приспособляемости* к внешней среде называется - **аварийным регулированием**. Включаются новые связи, организм жертвует частью во имя сохранения целого (перераспределение крови, тахикардия, одышка, запредельное торможение ЦНС, шунтирование кровотока);

3) Аварийное регулирование *неэкономично для организма*, истощает его энергетические и пластические ресурсы, но это способ выживания.

Тема № 4 «Общий адаптационный синдром. Роль гормональных механизмов в патогенезе неэндокринных заболеваний»

1. Определение, понятие, причины и виды стресс-реакции.
2. Характеристика быстрого стресса. Характеристика длительного стресса, его стадии.
3. Морфологические, биохимические и гематологические изменения при стрессе.
4. Патогенез и патологические формы стресс-реакции.

Стресс - универсальная неспецифическая нейро-гормональная реакция организма на повреждение или сигнал угрозы жизни или благополучия организма, проявляющееся в повышении резистентности организма.

Классификация стрессоров - агентов, вызывающих стресс:

1) все виды агентов, вызывающих такие экстремальные повреждения, как гипоксия, гипотермия, травма, лучевая энергия, отравление - т.е. все экстремальные агенты.

2) сигналы угрозы благополучию жизни организма, вызывающие отрицательные эмоциональные состояния страх, душевный дискомфорт и другие - т.е. все отрицательно эмоциональные агенты.

Классификация видов стресса:

1. в зависимости от причины (стрессора):

а) биологический (**физический**) стресс, вызываемый экстремальными агентами,

б) **эмоциональный** стресс, вызываемый отрицательными эмоциями.

2. в зависимости от скорости включения и механизма:

а) срочный (**немедленный**) стресс - возникает моментально (секунды) - направлен на быстрый выход из опасной ситуации, механизм - возбуждение симпато-адреналовой системы,

б) **долговременный** стресс - включается позднее (часы), направлен на длительное сопротивление стрессору, в основе механизма - включение в реакцию гормонов гипофиза и коры надпочечников.

Характеристика и патогенез срочного стресса. Срочный стресс - немедленная реакция организма, возникающая в ответ на экстремальные агенты, направленная на кратковременное повышение резистентности, механизм которой связан с активацией симпато-адреналовой системы.

Характеристика: описал Кеннон для вариантов жизни - убежать от опасности или устранить опасность физически (напасть) - это реакция битва-бегство; его суть - быстро предельно усилить мышечную и мозговую деятельность, путем активации систем кровообращения, дыхания.

Адреналин - формирует хаотичный стресс. Норадреналин - формирует срочный стресс через активацию мозговых структур. Однако, срочный стресс не в состоянии обеспечить долговременную адаптацию к стрессору - не хватает симпато-адреналовых ресурсов.

Патогенез срочного стресса:

а) запуск срочного стресса осуществляется через центры гипоталамуса с последующей активацией симпато-адреналовой системы и выбросом катехоламинов: адреналина (мозговая часть надпочечников) и норадреналина (мозговая часть надпочечников и медиатор симпатического возбуждения). Запуская стресс, эти гормоны действуют через усиление кровообращения и метаболизма,

б) механизм гемодинамического обеспечения стресса: тахикардия, увеличение минутного объема сердца, повышение артериального давления, ускорение кровотока, перераспределение крови к мозгу, мышцам, сердцу; усиление свертывания крови; усиление газообмена,

в) механизм метаболического обеспечения стресса:

● образование глюкозы и гликогена под влиянием гормона глюкагона - гипергликемия в мозге, мышцах;

- усиление расщепления жирных кислот с освобождением энергии;
- усиление газообмена, расширение бронхов.

Характеристика и патогенез **долговременного стресса** - общего адаптационного синдрома (ОАС).

ОАС - это общая неспецифическая нейро-гормональная реакция организма в ответ на действие экстремальных агентов, направлена на долговременное повышение резистентности к ним, механизм которой связан с действием адаптивных гормонов гипофиза и коры надпочечников. Открыл и изучил Ганс Селье.

Стадии ОАС и их характеристика:

- Первая стадия - **тревоги** (мобилизации), она подразделяется на две фазы: фаза шока и фаза противошока. В **фазу шока** возникает угроза всем жизненноважным функциям организма, при этом развиваются гипоксия, снижение артериального давления, гипотермия, гипогликемия; а организм оказывается подверженным повреждению и может погибнуть, если не включится механизм действия адаптивных гормонов.

В **фазу противошока** начинается активация надпочечников, выброс кортикостероидов, резистентность при этом нарастает и наступает вторая стадия ОАС.

- Вторая стадия (**резистентности**) - уровень резистентности долгое время держится на высоком уровне, достаточном для сопротивления организма стрессору, и если стрессор прекращает действие, то резистентность возвращается к норме, организм выживает; при этом резистентность повышается неспецифически, т.е. ко всем возможным агентам.

Если стрессор силен и продолжает действовать, то возможно наступление третьей стадии.

- Третья стадия (**истощение**) характеризуется всеми признаками, характерными для фазы шока, резистентность падает, организм подвержен повреждающему действию стрессоров вплоть до гибели.

Морфологическая триада при стрессе:

- а) инволюция тимико-лимфатического аппарата уменьшение в размерах тимуса, лимфоузлов, селезенки,
- б) кровоточащие язвы желудочно-кишечного тракта,
- в) гипертрофия надпочечников.

Гематологические изменения при стрессе:

- а) лимфопения - лизис лимфоцитов и их уход в ткани; распад лимфоцитов обеспечивает выброс из них энергетических и пластических (РНК, ДНК, белок) субстанций, выход лимфоцитов в ткани - обеспечение иммунной защиты,

- б) эозинопения - признак защиты, эозинофилы уходят в ткани, обеспечивают там разрушение гистамина и таким образом уменьшают повреждение в тканях,

в) нейтрофильный лейкоцитоз - выброс в циркуляцию из костного мозга имеющегося запаса нейтрофилов - этим обеспечивается неспецифическая защита от бактерий.

Биохимические изменения при стрессе:

а) изменяется общий обмен:

- первая фаза - катаболическая - (распад белков, жиров, углеводов, распад и лизис клеток в очаге повреждения и по всему организму) - при одномоментном действии стрессора продолжается не более 3-х суток,

- вторая фаза - анаболическая - в стадию резистентности: усиливается синтез белка, активизируется пролиферация, замещение погибших клеток на новые,

б) гипергликемия - в результате глюконеогенеза синтез новой глюкозы из белков - действие гормонов коры надпочечников,

в) распад жиров с освобождением энергии и использованием ее в метаболизме, питании клеток;

г) задержка воды и натрия в организме.

Патогенез общего адаптационного синдрома: пусковые факторы: 1) адреналин; 2) кора мозга; 3) хеморецепторы гипофиза → ретикулярная формация → возбуждение центров гипоталамуса и выброс релизинг-факторов → активация передней доли гипофиза и выброс тропных гормонов (АКТГ, СТГ) → усиление секреции гормонов коры надпочечников (глюко- и минералокортикоидов) → повышение резистентности организма опосредованно через действие гормонов на все виды обмена.

Характеристика адаптивных гормонов передней доли гипофиза и коры надпочечников:

а) АКТГ (адренокортикотропный гормон) - пептидный, катаболический; запускает выброс глюко- и минералокортикоидов,

б) глюкокортикоиды - стероидные гормоны (кортикостерон, кортизон, гидрокортизон и другие, их более 10) катаболического действия:

- регулируют белковый и углеводный обмен,
- активизируют глюконеогенез,
- стабилизируют мембраны - уменьшают их проницаемость, предупреждая повреждение клеток,

в) минералокортикоиды (ДОК - дезоксикортикостерон, альдостерон) - стероиды, регулируют водно-солевой обмен - задерживают натрий, выводят калий, задерживают в организме воду.

Влияние на воспаление: глюкокортикоиды - противовоспалительные, т.е. снижают воспаление; минералокортикоиды - провоспалительные - усиливают воспаление.

Лечебное применение адаптивных гормонов (глюкокортикоидов):

а) при патологическом течении воспаления,

б) для борьбы с аллергией, с целью иммунодепрессии,

г) для усиления защиты при экстремальных состояниях.

Формы стресса:

Эустресс - оптимальное протекание ОАС - точное соответствие реакции уровню повреждения.

Дистресс - неблагоприятное течение ОАС, с ним необходимо бороться.

Формы дистресса:

1. эмоциональный дистресс - стрессоры действуют длительно, возникают тяжелые соматические заболевания (гипертоническая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, бронхиальная астма и другие аллергические заболевания, особенно кожи) или невроты (психосоматические заболевания),

2. дистресс, связанный с патологией гормональных механизмов, имеется три вида этого дистресса:

а) глюкокортикоидная недостаточность: при экстремальных состояниях глюкокортикоидов не хватает особенно в стадию тревоги - возникает их дефицит; при экстремальных состояниях глюкокортикоидов много, но рецепторы к ним на клетках не чувствительны; после длительной терапии глюкокортикоидами синтез собственных глюкокортикоидов снижен; врожденная глюкокортикоидная недостаточность - у детей часто, сопровождается тимико-лимфатическим статусом (status thymicolymphaticus) - увеличены тимус и лимфоузлы.

Глюкокортикоидная недостаточность проявляется в снижении резистентности, в невозможности отвечать реакцией стресс, в снижении функции организма, вплоть до шока.

б) избыточная глюкокортикоидная активность проявляется в виде истощения, снижения резистентности к инфекции, артериальной гипертензии, гипергликемии - сахарный диабет; возникает: при избыточной секреции глюкокортикоидов; при медленном их разрушении; при избыточной чувствительности рецепторов к глюкокортикоидам; при терапии этими гормонами - в период их назначения,

в) избыточная минералокортикоидная активность проявляется в виде активации воспаления (артриты, миокардиты, периартерииты, склерозирование сосудов-нефросклероз, артериальная гипертензия); возникает: в условиях, усугубляющих усиленное действие минералокортикоидов - охлаждение, избыточное потребление хлористого натрия и белков, перенесенные другие заболевания.

Методы определения реакции стресс:

1. Определение содержания гормонов АКТГ, глюко- и минералокортикоидов в крови.

2. Определение продуктов метаболизма гормонов в моче - 17-оксикетостероидов.

3. Исследование динамики веса (особенно у детей) - в стадии тревоги вес падает, в стадию резистентности вес растет.

4. Определение содержания эозинофилов в крови - эозинопения.

5. Проба Торна - введение АКТГ вызывает при нормальном функционировании коры надпочечников падение числа эозинофилов в крови в 2 раза.

6. Определение степени эмоционального стресса по тону мышц - чем выше тонус, тем выше степень стресса.
7. Определение содержания катехоламинов.

Тема №5 «Патофизиология реактивности и резистентности организма. Биологические барьеры»

1. Определение понятия реактивности .
2. Механизмы реактивности.
3. Основные проявления реактивности, методы управления.
4. Внешние и внутренние барьеры организма.
5. Гемато-энцефалический барьер.

Реактивность (reactio - противодействие) - это выработанное в процессе эволюции свойство организма, как целого, отвечать изменением жизнедеятельности на различные воздействия окружающей среды, благодаря чему обеспечивается его приспособление к постоянно меняющимся условиям существования способность реагировать.

Механизмы реактивности. Формы и проявления реактивности зависят от уровня развития организма и его 4-х коррелятивных систем:

I. Метаболиты: универсальные - CO₂, H₂O, молочная кислота, NH₃, мочевины, глюкоза.

II. Параметаболиты:

- 1 подгруппа - протеиногенные амины: гистамин, тирамин, серотонин.
- 2 подгруппа - полипептиды.
- 3 подгруппа - кининовые системы.
- 4 подгруппа - некрогормоны.
- 5 подгруппа - нейросекреты гипоталамуса: релизинг-факторы.

III) Гормоны - оказывают генерализованное действие через кровь(тироксин, инсулин, адреналин).

IV) Нервная система. Это - комплексная система различных анализаторов:

- а) обеспечивают адекватность реакции и выделение гормонов,
- б) связь с внешней средой.

Говоря о роли нервной системы, надо учитывать что, *видовые особенности* реактивности и резистентности человека обусловлены наличием 2-ой сигнальной системы и влиянием социальной среды . *Слово*, как мощный раздражитель, вызывает не только психические, но и вегетативные сдвиги. Слово лечит, и слово ранит.

I. Психическая травма может быть причиной заболеваний (кортикофугальные, кортико-висцеральные болезни).

II. Психическая травма может ухудшать течение заболеваний, особенно хронических.

III. Слово может вызывать навязчивые состояния: 1) психозы и неврозы, особенно в состоянии торможения - извращенные реакции.

Чрезвычайно важным является вопрос о взаимосвязи **реактивности** и **резистентности**. **Резистентность** (resistentia - сопротивление) - это устойчивость к повреждению, способность противостоять ему путем поддержания гомеостаза.

По резистентности судят о надежности различных тканевых структур человека. Соотношения: Реактивность нормальная - резистентность оптимальная например, кожа обладает большим сопротивлением к действию электрического тока, В-излучению и микробам; кости и связки - большим сопротивлением к деформации при механическом воздействии.

Реактивность такое же свойство всего живого, как обмен веществ, размножение и рост. На нее влияет среда обитания: барометрическое давление, радиация, освещенность, монотонность. Соотношение реактивности и резистентности имеет большое биологическое значение. Знание их соотношений широко используется в практике для управления этими жизненно важными процессами.

Формы (разновидности) проявления реактивности:

1. **Анабиоз** - наиболее ранняя и примитивная форма реагирования у низкоорганизованных животных и одноклеточных. Почти полностью прекращается жизнедеятельность, зато повышается устойчивость к неблагоприятным воздействиям.

2. **Зимняя спячка:** понижение функций.

3. У человека **пассивная защита** – толерантность, устойчивость к повреждению, которое должно вызвать реакцию.

4. **Активное реагирование** на действие различных повреждающих агентов - самая разнообразная оптимальная форма реагирования.

5. **Адаптация** - прилаживание.

6. **Компенсация:**

а) восполнение - компенсаторные механизмы при подъеме на высоту;

б) викаривание - функциональный резерв или запас прочности.

Методы управления реактивностью:

Повышение: 1) витаминизация, 2) пирогенотерапия, 3) ультрафиолетовое облучение, 4) лечебная физкультура, 5) охранительное возбуждение при движении, 6) кофеин, 7) пантокрин, 8) ФИБС, 9) стекловидное тело, 10) жень-шень, 11) апилак, 12) золотой корень.

Понижение: 1) анестезия, 2) наркоз, 3) блокады, 4) сон, 5) гипотермия, 6) транквилизаторы и бром.

Весьма важным является оценка реактивности. *Выделяют:* по количеству: гиперэргия, нормэргия, гипоэргия и анэргия. По качеству: 1) положительная анергия у привитых, иммунитет, заверченный фагоцитоз. 2) видовая ареактивность у лягушки к столбняку. Отрицательная анергия при истощении, голодании, кахексии, у стариков.

Индивидуальная реактивность зависит от конституции, имеет значение не столько морфологическое строение тела, как функциональные особенности. Особенно велика роль нервной системы, ее типологические особенности.

Факторы, вызывающие нарушение состояния регуляторных систем и изменения индивидуальной реактивности:

I. Нарушения высшей нервной деятельности - неврозы при сверхсильном раздражителе, сшибке, перенапряжении нервной деятельности.

II. Воздействие на нервную систему добавочного раздражителя при протекании основной реакции.

III. Открытое академиком А.Д.Сперанским явление 2-го удара по нервной системе, который воспроизводит уже закончившийся патологический процесс.

IV. Интоксикации центральной нервной системы, снижение лабильности, извращение реактивности.

V. Нарушение трофической функции.

VI. Нарушения *вегетативной* иннервации: адаптационно-трофическая функция симпатической симпатической нервной системы. Удаление шейных симпатических узлов → снижение резистентности к инфекции и перегреванию. Парасимпатическая нервная система усиливает выработку антител, симпатикус - повышает фагоцитоз. Повышается чувствительность денервированных структур к гормонам, алкалоидам, ионам, чужеродным белкам в связи с повышением проницаемости клеточных мембран, что имеет компенсаторное значение - приспособление.

Большую боль в состоянии индивидуальной реактивности имеет **охранительное** возбуждение, вызываемое проприоцептивной импульсацией (с мышц, суставов). Отсюда велика роль физкультуры и спорта и отрицательное влияние гипокинезии.

VII. Состояние желез внутренней секреции.

Резистентность организма (*resistentia* - сопротивление), противодействие - устойчивость организма к воздействию различных повреждающих факторов. Организм человека и животных в процессе филогенеза приобрел функциональные свойства, обеспечивающие его существование в условиях непрерывного взаимодействия со средой, многие факторы которой (физические, биологические) могли бы вызвать нарушение жизнедеятельности и даже гибель организма при недостаточной его устойчивости - недоразвитии или ослаблении защитных механизмов и приспособительных реакций.

Резистентность организма тесно связана с реактивностью. Способность противостоять повреждающим воздействиям в конечном счете определяется реакцией как единого целого на эти воздействия. Резистентность организма представляет собой одно из основных следствий и выражения реактивности. Понятие резистентность организма охватывает широкий круг явлений. В ряде случаев она зависит от свойств различных органов и систем не связанных с реакциями на воздействие. Например, барьерные свойства многих структур, препятствующие проникновению через них микроорганизмов, чужеродных веществ в значительной мере обусловлены их физиологическими особенностями.

Помимо таких относительно пассивных механизмов резистентности, имеют значение приспособительные реакции, направленные на сохранение ГОМЕОСТАЗА при вредных воздействиях окружающей среды или изменениях, наступающих в самом организме (видовая резистентность).

Резистентность может изменяться в зависимости от действия факторов (голодание, охлаждение, гипокинезия, как и перетренировка спортсменов).

Физиологические барьеры организма.

Физиологические барьеры организма - это один из механизмов резистентности, которые служат для защиты организма или отдельных его частей, предотвращают нарушение постоянства внутренней среды при воздействии на организм факторов, способных разрушить это постоянство - физических, химических и биологических свойств крови, лимфы, тканевой жидкости.

Условно различают **внешние** и **внутренние** барьеры.

К внешним барьерам относят:

1. Кожу, охраняющую организм от физических и химических изменений в окружающей среде и принимающую участие в терморегуляции.

2. Наружные слизистые оболочки, обладающие мощной антибактериальной защитой, выделяя *лизоцим*.

Дыхательный аппарат обладает мощной защитой, постоянно сталкиваясь с огромным количеством микробов и различных веществ окружающей нас атмосферы. Механизмы защиты: а) выброс - кашель, чихание, перемещение ресничками эпителия, б) лизоцим, в) противомикробный белок - иммуноглобулин А, секретируемый слизистыми оболочками и органами иммунитета (при недостатке иммуноглобулина А - воспалительные заболевания).

3. Пищеварительный барьер: а) выброс микробов и токсических продуктов слизистой оболочкой (при уремии), б) бактерицидное действие желудочного сока + лизоцим и иммуноглобулин А, затем щелочная реакция 12-перстной кишки - это первая линия защиты.

Внутренние барьеры регулируют поступление из крови в органы и ткани необходимых энергетических ресурсов и своевременный отток продуктов клеточного обмена веществ, что обеспечивает постоянство состава, физико-химических и биологических свойств тканевой (внутриклеточной) жидкости и сохранение их на определенном оптимальном уровне.

К гисто-гематическим барьерам могут быть отнесены все без исключения барьерные образования между кровью и органами. Из них наиболее специализированным важным являются гемато-энцефалический, гемато-офтальмический, гемато-лабиринтный, гемато-плевральный, гемато-синовиальный и плацентарный. Структура гисто-гематических барьеров определяется в основном строением органа, в систему которого они входят. Основным элементом гисто-гематических барьеров являются кровеносные капилляры. Эндотелий капилляров в различных органах обладает характерными морфологическими особенностями. Различия в механизмах

осуществления барьерной функции зависят от структурных особенностей основного вещества (неклеточных образований, заполняющих пространства между клетками). Основное вещество образует мембраны, окутывающие макромолекулы фибриллярного белка, оформленного в виде протофибрилл, составляющего опорный остов волокнистых структур. Непосредственно под эндотелием располагается базальная мембрана капилляров, в состав которой входит большое количество нейтральных мукополисахаридов. Базальная мембрана, основное аморфное вещество и волокна составляют барьерный механизм, в котором главным реактивным и лабильным звеном является основное вещество.

Гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) - физиологический механизм, избирательно регулирующий обмен веществ между кровью и центральной нервной системой, препятствует проникновению в мозг чужеродных веществ и промежуточных продуктов. Он обеспечивает относительную *неизменность* состава, физических, химических и биологических свойств цереброспинальной жидкости и адекватность микросреды отдельных нервных элементов. Морфологическим субстратом ГЭБ являются анатомические элементы, расположенные между кровью и нейтронами: эндотелий капилляров, без промежутков, накладываются как черепичная крыша, трех слойная базальная мембрана клетки глии, сосудистые сплетения, оболочки мозга, и естественное основное вещество (комплексы белка и полисахаридов). Особую роль отводят клеткам нейроглии. Конечные периваскулярные (присосковые) ножки астроцитов, прилегающие к наружной поверхности капилляров, могут избирательно экстрагировать из кровотока необходимые для питания вещества, сжимая капилляры - замедляя кровотоки и возвращают в кровь продукты обмена. Проницаемость ГЭБ в различных отделах неодинакова и может по-разному изменяться. Установлено, что в мозге имеются "*безбарьерные зоны*" (area postrema, нейрогипофиз, ножка гипофиза, эпифиз и серый бугорок), куда введенные в кровь вещества поступают почти беспрепятственно. В некоторых отделах мозга (*гипоталамус*) проницаемость ГЭБ по отношению к биогенным аминам, электролитам, некоторым чужеродным веществам выше других отделов, что и обеспечивает своевременное поступление гуморальной информации в высшие вегетативные центры.

Проницаемость ГЭБ меняется при различных состояниях организма - во время менструации и беременности, при изменении температуры окружающей среды и тела, нарушении питания и авитаминозе, утомлении, бессоннице, различных дисфункциях, травмах, нервных расстройствах. В процессе филогенеза нервные клетки становятся более чувствительными к изменениям состава и свойств окружающей их среды. Высокая лабильность нервной системы у детей зависит от проницаемости ГЭБ.

Селективность (избирательная) проницаемость ГЭБ при переходе из крови в спинномозговую жидкость и ЦНС значительно выше, чем обратно. Изучение защитной функции ГЭБ имеет особое значение для выявления патогенеза и терапии заболеваний ЦНС. Снижение проницаемости барьера

способствует проникновению в центральную нервную систему не только чужеродных веществ, но и продуктов нарушенного метаболизма; в то же время повышение сопротивляемости ГЭБ частично или полностью закрывает путь защитным антителам, гормонам, метаболитам, медиаторам. В клинике предложены различные методы повышения проницаемости ГЭБ (перегревание или переохлаждение организма, воздействие рентгеновскими лучами, прививка малярии), либо введение препаратов непосредственно в цереброспинальную жидкость.

Тема №6 «Иммунитет. Патопфизиология иммунитета»

1. Понятие об иммунной системе, классификация иммунопатологических процессов.
2. В-тип иммунного ответа.
3. Т-тип иммунного ответа.
4. Феномены трансплантационного иммунитета.
5. Виды иммунологической толерантности.
6. Формы и механизмы первичных иммунодефицитов.
7. Механизмы вторичных иммунодефицитов.

Иммунный ответ (*immunitas* – освобождение от налогов) - это способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки чужеродной генетической информации.

Задачей иммунной системы является сохранение антигенно - структурного гомеостаза организма.

Генетический контроль иммунного ответа опосредован генами иммунореактивности и главным комплексом гистосовместимости. Внутрисистемная регуляция основывается на эффектах лимфо- и монокинов и гуморальных факторов тимуса, интерферонов и простагландинов, на активности супрессоров и хелперов.

Изменение функционального состояния иммунной системы (ИС) при повреждении организма и развитие болезни изучает раздел иммунологии и патопфизиологии - **иммунопатология**.

Классификация иммунопатологических процессов:

I. Защитно-приспособительные реакции ИС:

- 1) **В-тип** иммунного ответа (ИО),
- 2) **Т-тип** иммунного ответа ,
- 3) **Иммунологическая толерантность** (ИТ).

II. Патологические реакции ИС - феномены аллергии и аутоиммуноагрессии.

III. Иммунологическая недостаточность:

- 1) **Первичные** (наследственные) **иммунодефициты** (ИД),
- 2) **Вторичные** (приобретенные) **иммунодефициты** или **иммунодепрессия**.

Механизмы и формы ИО В-типа (гуморальный ИО).

Индуктивная фаза начинается с фагоцитоза антигена - процессинг: поглощение и переваривание антигена с разделением его на отдельные антигенные структуры. Большая часть поглощенного антигена разрушается. Около 10 % его в переработанной форме появляется на мембране макрофага в виде одинаково ориентированных в пространстве повторяющихся антигенных детерминант - "антигенная обойма". С этой обоймой взаимодействует антиген-распознающий рецептор Т-хелперов, причем происходит **кеппинг** Т-рецепторов (образование "шапочки" из рецепторов на мембране лимфоцитов при контакте с антигенной обоймой на мембране макрофагов). Это взаимодействие является специфическим активирующим сигналом. Помимо этого макрофаги начинают секретировать ИЛ-1 (интерлейкин-1). Под влиянием этих двух сигналов Т-хелперы активируются, пролиферируют и дифференцируются в продуценты ИЛ-2. ИЛ-2 служит неспецифическим активирующим сигналом для Т-В-хелперов, специфический сигнал тот же самый. Т-В-хелперы необходимы как источники ИЛ-4, ИЛ-5 и антиген-специфических хелперных факторов.

Следующая фаза - **продуктивная** - активация и пролиферация покоящихся В-лимфоцитов с рецепторами к данному антигену. Активация вызывается кэппингом мембранных иммуноглобулинов и поддерживается ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-4. Образуются предшественник плазматических клеток - продуцентов IgM, а в части этих клеток происходит переключение синтеза с IgM на IgG. Одновременно образуются В-клетки памяти. Под действием ИЛ-2, ИЛ-5 и ИЛ-6 промежуточные формы В-лимфоцитов превращаются (пролиферируют и дифференцируются) в плазматические клетки, секретирующие IgM или IgG.

Эффекторная фаза гуморального иммунного ответа заключается в накоплении достаточного количества IgM, IgG, IgA или IgE, их транспортировке к месту локализации антигена. При встрече антигена и антитела происходит специфическое взаимодействие активного центра иммуноглобулиновой молекулы и антигенной детерминанты, в результате которой всегда образуется **иммунный комплекс**. Последствия образования иммунного комплекса могут быть различны, поэтому различают следующие **эффекторные функции антител**:

- 1) нейтрализация (токсинов, вирусов),
- 2) агглютинация и преципитация (бактерий, растворимых антигенов),
- 3) опсонизация,
- 4) комплемент-зависимый лизис клеток-мишеней.
- 5) антителозависимая клеточная цитотоксичность,
- 6) дегрануляция вспомогательных клеток-эффекторов,
- 7) регуляция по типу обратной связи силы и продолжительности ИО: IgM через Fc IgM усиливают клональную экспансию Т-В-хелперов. IgG через Fc IgG усиливают клональную экспансию Т-супрессоров.

Виды гуморального иммунного ответа: он может быть **первичным** и **вторичным**. Для первичного характерна более продолжительная

индуктивная фаза (3-5 дней), первоначальное накопление IgM, со сменой на IgG, а затем IgA, ограниченная продолжительность пиковой продукции Ig. При вторичном иммунном ответе индуктивная фаза укорочена благодаря наличию долгоживущих клеток памяти, сразу преобладает накопление IgG, пик продукции антител выше, затухание иммунного ответа происходит значительно позднее.

Формы гуморального иммунного ответа:

- 1) продукция IgM и IgG,
- 2) продукция IgE,
- 3) продукция IgA.

Значение гуморального иммунного ответа в том, что создается:

- 1) иммунитет при острых бактериальных инфекциях,
- 2) иммунитет против растворимых и свободно перемещающихся корпускулярных антигенов.

В меньшей степени:

- 3) противовирусный иммунитет,
- 4) противоопухолевый и трансплантационный иммунитет.

Механизмы и формы ИО Т-типа (клеточно-опосредованный ИО (КОИО)).

Существуют 2 основные **формы** клеточно-опосредованного иммунного ответа:

1. **Индукцированная Т-клеточная цитотоксичность (ИКЦ)** - опосредуется цитотоксическими Т-лимфоцитами - (Т-киллерами) - **ЦТЛ**,

2. **Реакция гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ)** - опосредуется Т-эффекторами ГЗТ.

Механизмы индуцированной клеточной цитотоксичности. В индуктивную фазу первоначально происходит клональная экспансия Т-индукторов ЦТЛ данной специфичности. Макрофаги презентуют им антиген и выделяют ИЛ-1. Т-индукторы необходимы, как источник ИЛ-2 и ИЛ-6. Под влиянием этих интерлейкинов, а также специфического взаимодействия с антигеном на поверхности макрофага, генетически измененной собственной или генетически чужеродной клетки предшественники ЦТЛ активируются, пролиферируют и превращаются в клетки памяти или дифференцируются в эффекторы ЦТЛ. В продуктивную фазу ИО наблюдается концентрация ЦТЛ, их перемещение в зону локализации антигена.

Значение клеточно-опосредованного иммунного ответа:

- 1) противовирусный иммунитет,
- 2) противогрибковый,
- 3) при хронических бактериальных инфекциях,
- 4) противоопухолевый,
- 5) трансплантационный.

Феномены трансплантационного иммунитета:

1) **РХПТ** (реакция хозяин против трансплантата или реакция отторжения трансплантата),

2) **РТПХ** (реакция трансплантат против хозяина).

Развитие этих реакций связано с различиями в специфичности клеточных трансплантационных антигенов (сильных и слабых) между донором и реципиентом.

Механизм РХПТ: Антигены клеток трансплантата (алло-, ксено-) вызывают выработку антител в регионарных лимфоузлах и в инфильтрате, кроме того происходит мобилизация Т-эффекторов ГЗТ и ЦТЛ. Вокруг пересаженной ткани формируется инфильтрат из Т-лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток. Некроз трансплантата наступает вследствие прямого цитотоксического эффекта ЦТЛ, макрофагов, антител и местного расстройства кровообращения.

Механизм РТПХ : При аллотрансплантации суспензии клеток селезенки, костного мозга, лимфоузлов реципиенту с неполноценной иммунной системой лимфоциты, прежде всего ЦТЛ, иммунокомпетентного донора повреждают клетки органов и тканей хозяина (т.е. имеет место Т-тип ИО). У молодых или новорожденных животных в результате агрессии

чужих лимфоцитов развивается болезнь малорослости (синонимы - "гомологическая болезнь", болезнь-РАНТ).

Иммунологическая толерантность (ИТ) (tolerantia - терпимость) - отсутствие ИО на определенный антиген, т.е. специфическая ареактивность ИС, не связанная с ее повреждением (иммунодепрессией), при сохранении способности развивать ИО на другие антигены. Благодаря феномену иммунологической толерантности не происходит специфическая элиминация антигена.

Виды иммунологической толерантности:

I. Врожденная или естественная ИТ - развивается при контакте с антигеном в эмбриональном или неонатальном периоде развития особи.

II. Приобретенная ИТ:

а) иммунологическая толерантность "**низкой дозы**",

б) иммунологическая толерантность "**высокой дозы**".

Механизмы иммунологической толерантности:

1. **Естественная** иммунологическая толерантность обусловлена селекцией клонов, активацией в период внутриутробного развития Т-супрессоров аутореактивных клонов лимфоцитов.

а) **приобретенная** иммунологическая толерантность "**низкой дозы**" опосредована активацией антиген-специфических Т-супрессоров, блокирующих ИО,

б) иммунологическая толерантность "**высокой дозы**" отчасти опосредована активацией Т-супрессоров, реагирующих на супраоптимальные дозы антигена, кроме того действует механизм "иммунологического паралича".

Формы и механизмы первичных иммунодефицитов: - первично повреждение локализовано в иммунной системе и обусловлено аномальным генотипом (унаследованным). Ранними симптомами при первичных ИД являются поражения кожных и слизистых оболочек в виде пятен цвета "кофе с молоком", депигментации, экземы, нейродерматита, ангионевротического отека.

I. Комбинированная иммунологическая наследственная недостаточность:

а) ретикулярная дисгенезия представляет собой дефект системы костномозгового кроветворения, в результате которого не образуются клетки-предшественницы миело- и лимфопоэза,

б) агаммаглобулинемия швейцарского типа.

II. Т-клеточный иммунодефицит :

а) синдром Ди Джорджи, характеризуется гипоплазией тимуса, в результате чего нарушается дальнейшая дифференцировка претимических Т-предшественников,

б) синдром Незелоф характеризуется гипоплазией тимуса, очевидно из-за нарушения процесса миграции Т-предшественников в тимус,

в) наследственная недостаточность фермента пурин-нуклеозид-фосфорилазы, из-за чего страдают процессы дифференцировки Т-клеток в тимусе,

г) синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиоэктазия) нарушена посттимолическая дифференцировка Т-клеток, что сочетается с недостаточностью IgE и IgA.

III. В-клеточный иммунодефицит:

а) агаммаглобулинемия Брутона обусловлена нарушением дифференцировки клеток-предшественниц лимфопоэза в клетки предшественницы В-лимфопоэза.

б) гипоиммуноглобулинемия с макроглобулинемией нет IgG и IgA.

в) селективный дефицит IgA.

IV. Дефицит клеток миелоидного ряда:

а) хронический гранулематоз, наследственный дефект ферментов гексозомонофосфатного цикла ведет к снижению микрооцидного потенциала нейтрофилов и они фагоцитируют, но не убивают микроорганизмы,

б) синдром Вискотта-Олдрича. Нарушена способность макрофагов презентировать антиген,

в) синдром Чедиака-Хигаси - нарушена структура и функциональная активность лизосом,

г) наследственная недостаточность миелопероксидазы,

д) синдром "ленивых лейкоцитов" - нарушена реакция нейтрофилов на хемотаксические стимулы.

V. Дефицит системы комплемента:

а) дефицит ингибиторов и инактиваторов, стабилизирующих систему, что приводит к перерасходу компонентов комплемента,

б) дефицит начальных факторов отменяет активацию комплемента в целом,

в) дефицит терминальных компонентов C₅-C₉ нарушает образование МАК (мембранно-атакующего комплекса).

Основные механизмы вторичных иммунодефицитов.

Повреждение системы имеет первичный или вторичный характер и может быть обусловлено инфекциями иммунной системы, лимфопролиферативными заболеваниями, истощением ИС вследствие ее патологических реакций и многими другими факторами:

1) химическая, в том числе лекарственная и токсическая иммунодепрессия,

2) лучевая иммунодепрессия,

3) иммунодепрессия гормонами и биологически активными веществами,

4) метаболическая иммунодепрессия,

5) иммунодепрессия в процессе старения,

6) истощение звеньев ИС вследствие иммунопатологических реакций,

7) истинная блокада РЭС,

- 8) лимфопролиферативные заболевания,
- 9) инфекционная иммунодепрессия,
- 10) иммунологическая иммунодепрессия,
- 11) хирургическая иммунодепрессия.

Основные проявления ИД:

1) рецидивирующие инфекции, вызванные различными инфекционными агентами в зависимости от вида ИД. При нарушении В-звена - рецидивирующие бактериальные инфекции (сепсис, пневмония), при недостаточности Т-звена - вирусные и грибковые инфекции,

2) опухолевый рост, лимфопролиферативные заболевания,

3) склонность к аутоиммуноагрессии и аллергии,

4) нарушение гемопоэза,

5) патология желудочно-кишечного тракта - расстройства переваривания,

6) при первичных ИД часто встречаются врожденные уродства, патология опорно-двигательного аппарата и нервной системы.

При вторичных ИД нередко также страдает пролиферация и дифференцировка клеток, может сокращаться численность клеток-эффекторов или возникать их функциональная неполноценность, избыток одних гуморальных факторов регуляции и недостаток других факторов, патологическая активация Т-супрессоров и избирательное подавление хелперного потенциала.

Принципы патогенетической терапии ИД:

1. Заместительная терапия - восполнение дефектного звена.

2. Предупреждение инфекционных осложнений (антибиотики, безмикробная среда).

3. Коррекция нарушений обмена веществ (белки, витамины, микроэлементы).

4. Иммуностимуляторы: Т-активин, В-активин, нуклеинат Na, левамизол, тафтсин, диуцифон и др.

Тема №7 «Патофизиология аллергии» Часть 1.

1. Понятие об аллергии.

2. Понятие об аллергенах.

3. Стадии аллергических реакций немедленного типа.

4. Реагиновый тип иммунного повреждения.

5. Цитотоксический тип иммунного повреждения.

Аллергия (allergia от allos - иной, ergon - действие) иное действие по сравнению с иммунными реакциями. Аллергия - состояние повышенной и качественно извращенной реакции к веществам с антигенными свойствами и даже без них (гаптен+белок организма → полноценный АГ).

Аллергия отличается от иммунитета тем, что сам по себе аллерген не вызывает повреждения. При Алвызывает лергии повреждение клеток и тканей комплекс аллерген-аллергическое АТ.

Классификация аллергенов: экзоаллергены и эндоаллергены.
Экзоаллергены:

- 1) инфекционные: а) бактериальные, б) вирусы, в) грибки,
- 2) пыльца (pollen) цветущих растений, пух тополя, одуванчик, амброзия, хлопок,
- 3) поверхностные (или эпиаллергены),
- 4) бытовые - домашняя и библиотечная пыль, как продукт жизнедеятельности домашнего клеща, специфичны для конкретной квартиры,
- 5) пищевые продукты - особенно у детей - коровье молоко, куриные яйца, шоколад, цитрусовые, земляника, рыбы, крабы, омары, злаковые,
- 6) лекарственные препараты - особенно лечебные сыворотки.
- 7) продукты химического синтеза.

Эндоаллергены:

а) естественные (первичные): хрусталик и сетчатка глаза, ткани нервной системы, щитовидной железы, мужских половых желез,

б) вторичные (приобретенные), индуцированные из собственных тканей под влиянием внешних воздействий: **инфекционные:**

- промежуточные поврежденная под действием микроба+ткань;
- комплексные микроб+ткань, вирус+ткань;

неинфекционные:

- холодовые, ожоговые, при облучении;

Общая характеристика видов аллергических реакций:

Признаки	Реакция немедленного типа (РНТ), В-тип	Реакция замедленного типа (РЗТ), Т-тип
1) клинический синдром	анафилактический шок, аутоиммунные заболевания, отторжение трансплантата, контактный дерматит.	бронхиальная астма, крапивница, отек Квинке, мигрень, сывороточная болезнь, атопии.
2) реакция на вторичное введение	несколько минут	ч/з 4-6 часов
3) АТ в сыворотке	есть	нет
4) Пассивный перенос	с сывороткой	с лимфоцитами

5) Местная клеточная реакция	полинуклеарная (зудящий волдырь)	моноклеарная (тестообразное возвышение)
6) Цитотоксический эффект в культуре тканей	нет	есть
7) Десенсибилизация	эффективна	неэффективна

Общий патогенез аллергических реакций: 3 стадии:

1. **Иммунологическая** (образование АТ),
2. **Патохимическая** (выделение субстратов БАВ) и
3. **Патофизиологическая** (клинические проявления).

Иммунологическая стадия - при попадании аллергена вырабатываются и накапливаются аллергические АТ в течение 2-3 недель - активная сенсibilизация. Также может быть пассивная (при введении готовых АТ с сывороткой нужно не менее двух часов для фиксации АТ на ткань), сохраняется 2-4 недели. Аллергия строго специфична.

Все АТ появляются неодновременно - сначала IgE - "реагины"- основные аллергические АТ. IgE имеют большое сродство к коже и тканям. Блокирующие АТ - IgG - появляются в период выздоровления, легко соединяются с АГ в крови и блокируют его контакт с реагинами - выполняют защитную роль. По титру гемагглютининов IgG судят о титре реагинов, т.к. имеется определенная зависимость.

Реагиновый тип повреждения тканей (I тип): иммунологическая стадия: Реагины своим концом Fc (constant fragment) фиксируются на соответствующих рецепторах тучных клеток и базофилов; нервных рецепторах сосудов, гладких мышцах бронхов кишечника и форменных элементах крови. Другой конец молекулы Fab antigen-binding fragment переменной части выполняет антительную функцию, связываясь с АГ, причем 1 молекула IgE может связать 2 молекулы АГ. Т.к. IgE синтезируются в лимфатической ткани слизистых оболочек и лимфоузлов (пейеровы бляшки, мезентериальные и бронхиальные), поэтому при реагиновом типе повреждения *шоковыми органами* являются органы дыхания, кишечник, конъюнктивы = атипичная форма бронхиальной астмы, поллинозы, крапивницы, пищевая и лекарственная аллергии, гельминтозы. *Если в организм* поступает тот же антиген, или он находится после первичного попадания, то происходит связывание его с IgE-АТ как циркулирующими, так и фиксированными на тучных клетках и базофилах.

Происходит **активация** клетки и переход процесса в **патохимическую** стадию. Активация тучных и базофильных клеток (дегрануляция) приводит к высвобождению различных медиаторов.

Медиаторы аллергии немедленного типа :

1. Гистамин.
2. Серотонин.

3. Медленно реагирующая субстанция (медленно действующее вещество - МДВ).
4. Гепарин.
5. Тромбоцитаактивирующие факторы.
6. Анафилотоксин.
7. Простагландины.
8. Эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии и высокомолекулярный нейтрофильный хемотаксический фактор.
9. Брадикинин.

Патофизиологическая стадия. Установлено, что в основе действия медиаторов имеется приспособительное, защитное значение. Под влиянием медиаторов повышается диаметр и проницаемость мелких сосудов, усиливается хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов, что приводит к развитию различных воспалительных реакций. Увеличение проницаемости сосудов способствует выходу в ткани иммуноглобулинов, комплемента, обеспечивающих **инактивацию и элиминацию аллергена**. Образующиеся медиаторы стимулируют выделение энзимов, супероксидного радикала, МДВ и др., что играет большую роль в противогельминтозной защите. Но медиаторы одновременно оказывают и повреждающее действие: повышение проницаемости микроциркуляторного русла ведет к выходу жидкости из сосудов с развитием отека и серозного воспаления с повышением содержания эозинофилов, падения артериального давления и повышения свертывания крови. Развивается бронхоспазм и спазм гладких мышц кишечника, повышение секреции желез. Все эти эффекты клинически проявляются в виде приступа бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы, отека, кожного зуда, диарреи.

Таким образом, с момента соединения АГ с АТ заканчивается 1-я стадия. Повреждение клеток и выброс медиаторов - 2-я стадия, а эффекты действия медиаторов 3-я стадия. Особенности клиники зависят от преимущественного вовлечения органа-мишени (шок-органа), что определяется преимущественным развитием гладкой мускулатуры и фиксации АТ на ткани.

Анафилактический шок протекает в целом стандартно: короткая эректильная стадия, через несколько секунд - торпидная.

- у морской свинки - преимущественно спазм бронхов (астматический тип шока),
- у собак - спазм сфинктеров печеночных вен, застой крови в печени и кишечнике - коллапс,
- у кролика - преимущественно спазм легочных артерий и застой крови в правой половине сердца,
- у человека - все компоненты: падение АД из-за перераспределения крови и нарушения венозного возврата, приступ удушья, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, кожные проявления: крапивница (urticaria), отек (oedema), зуд (pruritus).

Атопия - отсутствие места контакта, в естественных условиях встречается только у человека и имеет *ярко выраженную наследственную предрасположенность*. Здесь не нужен предварительный контакт с аллергеном, готовность к аллергии уже сформирована: бронхиальная астма, поллинозы, крапивница (к цитрусовым), отек Квинке, мигрень. Патогенез этих заболеваний сходен. Особенности клиники зависят от преимущественного вовлечения органа-мишени (шок-органа), что определяется преимущественным развитием гладкой мускулатуры и фиксации АТ на ткани.

Бронхиальная астма (asthma bronchiale)- приступ удушья с затруднением выдоха - спазм бронхов, отек слизистой, обильное выделение слизи и закупорка бронхов.

Поллинозы (pollinosis от pollen пыльца): аллергический ринит и конъюнктивит, отек слизистой, слезотечение, нередко зуд на пыльцу растений.

Кожные проявления: отек Квинке на косметику и пищевые аллергены (поражаются глубокие слои кожи лица) и крапивница (при поражении поверхностных слоев кожи - на кремы, мази, порошки).

Мигрень (hemicrania): периодическая сильная головная односторонняя боль - аллергический отек одной половины мозга на пищевые продукты, реже - лекарства.

II тип повреждения – цитотоксический: образовавшиеся к АГ клетки АТ присоединяются к клеткам и вызывают их повреждение или даже лизис, поскольку клетки организма приобретают аутоаллергенные свойства под действием различных причин, например химических веществ, чаще лекарств за счет:

- 1) конформационных изменений АГ клетки,
- 2) повреждения мембраны и появления новых АГ,
- 3) образования комплексных аллергенов с мембраной, в которых химическое вещество играет роль гаптена. Аналогично действуют на клетку лизосомальные ферменты фагоцитирующих клеток, бактериальные энзимы и вирусы.

Образующиеся АТ относятся к классам IgG или IgM. Они соединяются своим Fab концом с соответствующими АГ клеток. Повреждение может быть вызвано 3 путями:

- 1) за счет активации комплемента - комплементопосредованная цитотоксичность, при этом образуются активные фрагменты, которые повреждают клеточную мембрану,
- 2) за счет активации фагоцитоза клеток, покрытых опсонинами-антителами G4,
- 3) через активацию антителозависимой цитотоксичности.

После соединения с клеткой происходят конформационные изменения в области Fc конце антитела, к которому присоединяются К-клетки (киллеры Т-лимфоциты и нулевые клетки).

В **патохимическую стадию** активируется система комплемента (система сывороточных белков). Лизис клеток-мишеней развивается при совместном действии компонентов от C_{56} до C_9 . В процессе участвуют супероксидный анион-радикал и лизосомальные ферменты нейтрофилов.

Патофизиологическая стадия. В клинике цитотоксический тип реакции может быть одним из проявлений лекарственной аллергии в виде лейкоцитопении, тромбоцитопении, гемолитической анемии, при аллергических гемотрансфузионных реакциях, при *гемолитической болезни новорожденных* в связи с образованием у резус-отрицательной матери резус-положительных IgG к эритроцитам плода.

Однако действие цитотоксических АТ не всегда заканчивается повреждением клеток - при малом количестве АТ можно получить феномен стимуляции (антиретикулярная цитотоксическая сыворотка А.А. Богомольца для стимуляции иммунных механизмов, панкреотоксическая сыворотка Г.П. Сахарова для лечения сахарного диабета). С длительным стимулирующим действием естественно образовавшихся *аутоантител* к щитовидной железе связывают некоторые формы тиреотоксикоза.

Тема №8 «Патофизиология аллергии» Часть 2.

1. Иммунокомплексный тип повреждения.
2. Аллергические реакции замедленного типа.
3. Диагностика аллергических реакций немедленного типа.
4. Диагностика аллергических реакций замедленного типа.
5. Лечение аллергических реакций.

Повреждение иммунными комплексами (АГ + АТ) – III тип - (синонимы - иммунокомплексный, тип Артюса). На АГ, имеющий растворимую форму, в организме образуется АТ G и M - классов (преципитирующие) способные *in vitro* образовывать преципитат при соединении с АГ. В организме постоянно происходят иммунные реакции с образованием комплекса АГ+АТ, т.к. в организм постоянно попадают какие-то АГ из-вне или образуются эндогенно, но эти реакции являются выражением защитной или гомеостатической функции иммунитета и не сопровождаются повреждением. Однако при определенных условиях комплекс АГ+АТ может вызвать повреждение и развитие заболевания через активацию комплемента, освобождение лизосомальных ферментов, генерацию супероксидного радикала и активацию калликреин-кининовой системы.

В образовании иммунных комплексов участвует множество экзо- и эндогенных антигенов и аллергенов: антибиотики, сульфаниламиды, антитоксические сыворотки, гомологичные гамма-глобулины, пищевые продукты, ингаляционные аллергены, бактерии и вирусы. Образование иммунного комплекса зависит от места поступления или образования АГ. Повреждающее действие оказывают обычно комплексы, образованные в

небольшом избытке антигена с молекулярной массой 900000 - 1 млн дальтон.

Патохимическая стадия. Под влиянием комплекса и в процессе его удаления образуется ряд медиаторов для фагоцитоза и переваривания комплекса: это комплемент, лизосомальные ферменты (кислая фосфатаза, рибонуклеаза, катепсины, коллагеназа, эластаза); кинины, вызывающие спазм гладких мышц бронхов, расширение сосудов, хемотаксис лейкоцитов, болевой эффект, повышение проницаемости микроциркуляторного русла. Так же может происходить активация фактора Хагемана (XII) и (или) плазминовой системы и выделение гистамина, серотонина, тромбоцитарного фактора, вызывающего агрегацию тромбоцитов на эндотелии и выделение из тромбоцитов гистамина и серотонина.

Патофизиологическая стадия : циркулирующие иммунные комплексы откладываются всего в сосудах клубочков почек и вызывают различные виды гломерулонефритов, в легких - альвеолиты, в коже - дерматиты. В выраженных случаях воспаление может принимать альтеративный характер с некрозом тканей, частичного или полного тромбоза, геморрагии. Вначале в очаге преобладают нейтрофилы, активно фагоцитирующие иммунные комплексы, выделяя при этом лизосомальные ферменты и факторы повышения проницаемости и хемотаксиса для макрофагов. Макрофаги накапливаются в очаге воспаления и фагоцитируют разрушенные клетки, очищая участок поражения. Воспаление завершается пролиферацией клеточных элементов.

Третий тип иммунного повреждения является ведущим в развитии сывороточной болезни, экзогенных аллергических альвеолитов, некоторых случаев лекарственной и пищевой аллергии, ряда **аутоиммунных заболеваний** (красная волчанка, ревматоидный артрит). При значительной активации комплемента может развиваться системная анафилаксия в виде анафилактического шока.

Сывороточная болезнь - аллергическое заболевание немедленного типа, вызываемое введением гетерологичных или гомологичных сывороток или сывороточных препаратов и характеризуется преимущественным воспалительным повреждением сосудов и соединительной ткани, которое развивается через 7-12 дней после введения чужеродной сыворотки.

В ответ на введение АГ в организме образуются различные классы АТ, в основном, преципитирующие. Образуются иммунные комплексы, которые подвергаются фагоцитозу, как при обычной иммунной реакции. Но в силу определенных условий (определенная величина комплекса аллерген/АТ, небольшой избыток аллергена, и другие факторы), этот комплекс откладывается в сосудистой стенке, повышается ее проницаемость, активируется комплемент, выделяются медиаторы. Симптомы сывороточной болезни развиваются через 6-8-12 дней: начинается повышение температуры тела, появляются папуло-везикулярные высыпания на коже (крапивница) вплоть до геморрагических, чаще на месте введения АГ. Сыпь сопровождается сильным зудом, расстройством

гемодинамики. Иммунные комплексы чаще откладываются в клубочках почек (гломерулонефрит) с набуханием и пролиферацией эндотелиоцитов и мезангиоцитов и сужением или облитерацией просвета клубочковых капилляров. Нередко увеличение селезенки, поражение сердца (от приступов стенокардии до ИМ), легких (эмфизема, острый отек). В крови - лейкопения с относительным лимфоцитозом, иногда тромбоцитопения, глипогликемия. Лечение зависит от формы заболевания: при тяжелом течении в виде анафилактического шока требуется неотложная помощь, назначают стероидные гормоны, антигистаминные препараты, при отеках - мочегонные и т.д.

Характеристика ГЗТ - Т-тип аллергического ответа (аутоиммунные заболевания, реакции туберкулинового типа и контактный дерматит). Стадии те же.

В иммунологическую стадию за 10-12 дней накапливается клон сенсibilизированных Т-лимфоцитов, в клеточную мембрану которых встроены структуры, выполняющие роль АТ, способных соединяться с соответствующим аллергеном. Лимфоцитам не нужно фиксироваться, они и есть хранилище медиаторов аллергии. При повторной аппликации аллергена Т-лимфоциты диффундируют из кровотока к месту аппликации и соединяются с аллергеном. Под действием комплекса иммуно-аллерго-рецептор+аллерген лимфоциты раздражаются (**патохимическая стадия**) и выбрасывают медиаторы ГЗТ:

- 1) фактор кожной реактивности,
- 2) фактор бласттрансформации лимфоцитов,
- 3) фактор переноса,
- 4) фактор хемотаксиса,
- 5) фактор торможения миграции макрофагов (MIF),
- 6) лимфотоксин,
- 7) интерферон,
- 8) фактор, стимулирующий образование макрофагами эндогенных пирогенов,
- 9) митогенные факторы.

Клинически **3-я стадия** - очаг аллергического эксудативного воспаления плотной консистенции. Ведущее место среди ГЗТ - аутоиммунные заболевания.

Патогенез аутоиммунных заболеваний на эндоаллергены:

Выделяют три возможных варианта:

1) образование аутоАТ на первичные аллергены, поступающие в кровь при повреждении соответствующего органа (т.к. внутриутробно при формирования иммунной системы они не контактировали с лимфоцитами, были изолированы гисто-гематическими барьерами или развились после рождения),

2) выработка сенсibilизированных лимфоцитов против чужеродной флоры, имеющей общие специфические АГ детерминанты с тканями

человека (стрептококк группы А и ткань сердца и почек, кишечная палочка и ткань толстого кишечника, гликопротеиды тимофеевки и гликопротеиды ВДП),

3) снятие тормозного влияния Т-супрессоров растормаживание супрессированных клонов против собственных тканей, компонентов ядра клеток, вызывает генерализованное воспаление соединительной ткани - коллагенозы.

Диагностика аллергических заболеваний - поиск специфического аллергена, основана на серологических и клеточных реакциях на основании имеющихся у аллергика АТ или лимфоцитов.

Для выявления **реагинового типа** сенсibilизации:

- 1) радиоаллергосорбентный тест (RAST),
- 2) радиоиммуносорбентный тест (RIST),
- 3) прямой кожный тест,
- 4) реакция Праустница-Кюстнера,
- 5) тест Шелли.

Для выявления **цитотоксического типа**:

- а) различные варианты метода иммунофлюоресценции,
- б) Тест Кумбса,
- в) реакция Штеффена,
- г) радиоиммунологический метод.

Для выявления **иммунокомплексного типа**:

- а) различные методы определения циркулирующих иммунных комплексов,
- б) определение ревматоидного комплекса,
- в) различные способы определения преципитирующих антител.

Диагностика ГЗТ - выявление эффектов медиаторов:

- 1) прямая кожная проба,
- 2) реакция бласттрансформации,
- 3) реакция торможения миграции макрофагов,
- 4) лимфотаксический эффект.

Лечение аллергии - *специфическое*:

1. **Этиотропное** - предупреждение, прекращение и элиминация аллергена: при лекарств, пищевой, при поллинозах, бытовых аллергенах.

Специфическое для ГНТ - гипосенсибилизация (дробное, непрерывное длительное введение аллергена больному в возрастающих дозах).

Патогенетическая терапия - выявить ведущий тип аллергической реакции и оказать блокирующее действие на развитие каждой стадии.

В **иммунологическую** стадию применяют *левамизол* и гормоны тимуса, которые регулируют иммунный ответ.

В **патохимическую** стадию: при **реагиновом** типе блокада высвобождение медиаторов из тучных клеток: *интал*, *кетотифен*,

антигистаминные препараты, *гистаглобулин* (гистаминопексия), антисеротонинные препараты.

При **цитотоксическом** и **иммунокомплексном** типах антиферментные препараты, ингибирующие активность протеолитических ферментов и тем самым блокирующие системы комплемента и калликреин и др.

В патофизиологическую стадию лечение зависит от типа аллергии.

2. **Десенсибилизация** - срочное снятие сенсibilизации с целью профилактики анафилактического шока.

Три вида:

1) **естественная** - после перенесенного анафилактического шока (на 2 недели),

2) **неспецифическая** - введение аллергена под защитой наркоза и антигистаминных препаратов,

3) **специфическая** по Безредко А.М. (повторные дробные дозы через 30 мин 2-3 раза). Первые малые дозы связывают основную массу АТ, проигрывая минимальную реакцию, а затем основная доза препарата.

3. **Неспецифическое** - симптоматическое: бронхолитики, антигистаминные препараты, противовоспалительные гормоны, антикоагулянты при 3 типе иммунного повреждения.

Тема №9 «Патофизиология воспаления» Часть 1.

1. Понятие о воспалении.
2. Первичное и вторичное повреждение.
3. Нарушения обмена веществ при воспалении.
4. Медиаторы воспаления.
5. Стадии сосудистой реакции при воспалении.
6. Экссудат, его виды и функции.

Воспаление (inflammatio) - это сложная местная защитно-приспособительная реакция соединительной ткани, сосудов и нервной системы целостного организма, выработанная в процессе эволюции у высокоорганизованных существ в ответ на повреждение, направлена на изоляцию и удаление повреждающего агента и ликвидацию последствий повреждения. Это типовой патологический процесс с изменением обмена веществ и кровообращения, фагоцитозом и пролиферацией. В основе любого воспаления лежит: 1) повреждение и 2) защитные реакции. Способность противостоять повреждению, способность к заживлению ран, к восстановлению по крайней мере некоторых утраченных тканей - важнейшее свойство живых организмов. И эти свойства определяются тем, что здоровый организм немедленно отвечает на повреждение рядом общих и местных реакций. Общие реакции обусловлены более или менее выраженными изменениями функционального состояния нервной, эндокринной и иммунной систем организма. Они сопровождаются изменениями реактивности всего организма в целом. Местные реакции,

возникающие в зоне повреждения и в непосредственной близости от нее, характеризуют процесс, называемый воспалением.

Биологический смысл воспаления в том, чтобы ограничить, задержать, остановить развитие повреждения и далее, если это удастся, расчистить зону повреждения от продуктов распада и разрушенных тканей, подготовив этим самым почву для собственно восстановительных процессов.

В 18 веке Цельс описал 4 основных клинических признака воспаления: краснота (rubor), припухлость (tumor), боль (dolor) и повышение температуры (calor). Гален добавил пятый признак - нарушение функции (functio laesa). Rubor, tumor, dolor, calor et functio laesa symptomata inflammationis sunt.

Причины воспаления : а) физические факторы, б) химические факторы, в) биологические факторы, г) расстройства кровообращения, д) опухолевый рост, е) иммунные реакции.

Различаются **4 стадии**:

1. альтерация (alteratio),
2. экссудация (exsudatio),
3. эмиграция (emigratio),
4. пролиферация (proliferatio).

Альтерация - это главное звено, по сути - пусковой механизм. Альтерация может быть первичная или вторичная. **Первичная** альтерация развивается сразу после воздействия повреждающего фактора и формируется на уровне функционального элемента органа. Первичная альтерация может проявляться специфическими изменениями, а также неспецифическими изменениями, которые развиваются стереотипно независимо от свойств и особенностей действия патогенного фактора. Эти изменения связаны:

- 1) с повреждением мембранных структур,
- 2) с повреждением мембраны митохондрий,
- 3) с повреждением лизосом.

Нарушения структуры мембраны клеток ведет к нарушению клеточных насосов. Отсюда теряется способность клетки адекватно реагировать изменением собственного метаболизма на изменения гомеостаза окружающей среды, изменяются ферментативные системы и митохондрии. В клетке накапливаются недоокисленные продукты обмена: пировиноградная, молочная и янтарная кислоты. Первоначально эти изменения являются обратимыми и могут исчезнуть, если этиологический фактор прекратил свое действие. Клетка полностью восстанавливает свои функции. Если же повреждение продолжается и в процесс вовлекаются лизосомы, то изменения носят необратимый характер. Поэтому лизосомы называют "стартовыми площадками воспаления" и именно с них начинается формирование вторичной альтерации.

Вторичная альтерация обусловлена повреждающим действием лизосомальных ферментов. Усиливаются процессы гликолиза, липолиза и

протеолиза. В результате распада белков в тканях увеличивается количество полипептидов и аминокислот; при распаде жиров возрастают жирные кислоты; нарушения углеводного обмена ведет к накоплению молочной кислоты. Все это вызывает физико-химические нарушения в тканях и развиваются гиперосмия с повышением концентрации ионов K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- ; гиперонкия - повышение количества белковых молекул из-за распада крупных на более мелкие; гиперниония H^+ - в связи с диссоциацией большого количества кислот с высвобождением ионов водорода. И как следствие всего этого - развивается метаболический ацидоз в связи с повышением кислых продуктов обмена. В процесс вовлекаются все компоненты ткани и альтерация носит необратимый характер, итогом которого будет аутолиз клеток. Образуются вещества, которые могут не только усиливать, но и ослаблять альтерацию, оказывая влияние на различные компоненты воспаления, т.е. регулируя микроциркуляцию, экссудацию, эмиграцию лейкоцитов и пролиферацию клеток соединительной ткани.

Эти биологически активные вещества называются **медиаторы** или **модуляторы воспаления**. Медиаторы воспаления различаются

- **по времени их активности**: ранние и поздние;
- **по точке приложения**: влияющие на сосуды или на клетки и
- **по происхождению**: гуморальные (плазменные) и клеточные.

Источниками медиаторов воспаления могут быть белки крови и межклеточной жидкости, все клетки крови, клетки соединительной ткани, нервные клетки, неклеточные элементы соединительной ткани.

Различают **преформированные** и **вновь образующиеся** медиаторы. Преформированные медиаторы синтезируются постоянно без всякого повреждения, накапливаются в специальных хранилищах и высвобождаются немедленно после повреждения (например - гистамин). Синтез других медиаторов начинается после повреждения, как ответная мера. Такие медиаторы называются **вновь образующимися** (например простагландины).

Повреждение ткани сопровождается активацией специальных протеолитических систем крови, что ведет к появлению в очаге воспаления различных пептидов, выполняющих роль медиаторов воспаления. Вазоактивные кинины образуются так же при активации фибринолитической системы активированным фактором Хагемана, который превращает циркулирующий в крови неактивный пламиноген в активный фермент *плазмин*. Плазмин расщепляет фибрин (а своевременное переваривание фибрина необходимо для успешного заживления ран). При этом образуются пептиды, способные расширять сосуды и поддерживать увеличенную сосудистую проницаемость. Плазмин активирует систему комплемента.

Система комплемента, включающая около 20 различных белков, активируется кроме фактора Хагемана еще двумя путями: классическим - это комплекс антиген-антитело и альтернативным - это липополисахариды

микробных клеток. В воспалении участвуют C_{3a} и C_{5a} компоненты комплемента, которые опсонизируют и лизируют бактерии, вирусы и патологически измененные собственные клетки; способствуют дегрануляции тучных клеток и базофилов с высвобождением медиаторов. Компоненты комплемента вызывают также адгезию, агрегацию и дегрануляцию клеток крови, выход лизосомальных ферментов, образование свободных радикалов, ИЛ-1, стимулируют хемотаксис, лейкопоэз и синтез иммуноглобулинов.

Медиаторы плазменного и клеточного происхождения взаимосвязаны и действуют по принципу аутокаталитической реакции с обратной связью и взаимным усилением.

Нарушение микроциркуляции в очаге воспаления характеризуется изменением тонуса микроциркуляторных сосудов, усиленным током жидкой части крови за пределы сосуда (т.е. экссудацией) и выходом форменных элементов крови (т.е. эмиграцией).

Для **сосудистой реакции** характерны 4 стадии :

- 1) кратковременный спазм сосудов,
- 2) артериальная гиперемия,
- 3) венозная гиперемия,
- 4) стаз.

Спазм сосудов возникает при действии повреждающего агента на ткани и связан с тем, что вазоконстрикторы возбуждаются первыми, поскольку они чувствительнее вазодилататоров. Спазм длится до 40 секунд и быстро сменяется артериальной гиперемией.

Артериальная гиперемия формируется следующими тремя путями:

- как результат паралича вазоконстрикторов;
- как результат воздействия медиаторов с сосудорасширяющей активностью;
- как результат реализации аксон-рефлекса.

Расслабляются прекапиллярные сфинктеры, увеличивается число функционирующих капилляров и кровотоков через сосуды поврежденного участка может в десятки раз превышать таковой неповрежденной ткани. Расширение микроциркуляторных сосудов, увеличение количества функционирующих капилляров и повышенное кровенаполнение органа определяет первый макроскопический признак воспаления - покраснение. Если воспаление развивается в коже, температура которой ниже температуры притекающей крови, то температура воспаленного участка повышается - возникает жар. Поскольку в первое время после повреждения линейная и объемная скорость кровотока в участке воспаления достаточно велики, то оттекающая из очага воспаления кровь содержит большее количество кислорода и меньшее количество восстановленного гемоглобина и поэтому имеет яркочерную окраску. Артериальная гиперемия при воспалении сохраняется недолго (от 15 минут до часа) и всегда переходит в венозную гиперемию, при которой увеличенное

кровенаполнение органа сочетается с замедлением и даже полным прекращением капиллярного кровотока.

Венозная гиперемия начинается с максимального расширения прекапиллярных сфинктеров, которые становятся нечувствительными к вазоконстрикторным стимулам и венозный отток затрудняется. После этого замедляется ток крови в капиллярах и приносящих артериолах. Главной причиной развития венозной гиперемии является экссудация - выход жидкой части крови из микроциркуляторного русла в окружающую ткань. Экссудация сопровождается повышением вязкости крови, периферическое сопротивление кровотоку возрастает, скорость тока крови падает. Кроме того, экссудат сдавливает венозные сосуды, что затрудняет венозный отток и также усиливает венозную гиперемию. Развитию венозной гиперемии способствует набухание в кислой среде форменных элементов крови, сгущение крови, нарушение десмосом, краевое стояние лейкоцитов, образование микротромбов. Кровоток постепенно замедляется и приобретает новые качественные особенности из-за повышения гидростатического давления в сосудах: кровь начинает двигаться толчкообразно, когда в момент систолы сердца кровь продвигается вперед, а в момент диастолы кровь останавливается. При дальнейшем повышении гидростатического давления кровь в систолу продвигается вперед, а в момент диастолы возвращается обратно - т.е. возникает маятникообразное движение. Толчкообразное и маятникообразное движение крови определяет возникновение пульсирующей боли. Постепенно экссудация вызывает развитие стаза - обычное явление при воспалении.

Как правило, **стаз** возникает в отдельных сосудах венозной части микроциркуляторного русла из-за резкого повышения ее проницаемости. При этом жидкая часть крови быстро переходит во внесосудистое пространство и сосуд остается заполненным массой плотноприлежащих друг к другу форменных элементов крови. Высокая вязкость такой массы делает невозможным продвижение ее по сосудам и возникает стаз. Эритроциты образуют "монетные столбики", границы между ними постепенно стираются и образуется сплошная масса в просвете сосуда - *сладж* (от англ. sludge - тина, грязь).

Механизмы экссудации: экссудация при воспалении обусловлена прежде всего повышением проницаемости микроциркуляторного русла для белка в следствие существенного изменения сосудистого эндотелия. Изменение свойств эндотелиальных клеток микроциркуляторных сосудов - это главная, но не единственная причина экссудации при воспалении. Образованию различного экссудата способствует рост гидростатического давления внутри микроциркуляторных сосудов, связанный с расширением приносящих артериол, увеличение осмотического давления интерстициальной жидкости, обусловленное накоплением во внесосудистом пространстве осмотически активных продуктов распада ткани. Более значительно процесс экссудации выражен в венах и

капиллярах. Экссудация формирует четвертый признак воспаления – припухлость (tumor).

Состав экссудата (exsudatum) - это жидкая часть крови, форменные элементы крови и разрушенные ткани.

По составу экссудата выделяют 5 видов воспаления:

- серозный;
- катаральный (слизистый);
- фибринозный;
- геморрагический;
- гнойный;
- ихорозный.

Функции экссудата - в результате экссудации происходит разбавление концентрации бактериальных и других токсинов и разрушение их поступающими из плазмы крови протеолитическими ферментами. В ходе экссудации в очаг воспаления поступают сывороточные антитела, которые нейтрализуют бактериальные токсины и опсонизируют бактерии. Воспалительная гиперемия обеспечивает переход в очаг воспаления лейкоцитов крови, способствует фагоцитозу. Фибриноген экссудата превращается в фибрин, нити которого создают структуру, облегчающую переход лейкоцитов в рану. Фибрин играет важную роль в процессе заживления ран.

Однако экссудация имеет и отрицательные последствия - отек тканей может привести к удушью или угрожающему для жизни повышению внутричерепного давления. Нарушения микроциркуляции способны привести к ишемическому повреждению тканей. Излишнее отложение фибрина может препятствовать последующему восстановлению поврежденной ткани и способствовать избыточному разрастанию соединительной ткани. Поэтому врач должен осуществлять эффективный контроль за развитием экссудации.

Тема №10 «Патофизиология воспаления» Часть 2.

1. Эмиграция лейкоцитов в очаге воспаления.
2. Функции лейкоцитов в очаге воспаления.
3. Острое и хроническое воспаление.
4. Биологическая сущность воспаления.
5. Диагностика воспаления.

При переходе артериальной гиперемии в венозную лейкоциты постепенно перемещаются из осевого слоя в периферический - пристеночный и начинают прилипать к поверхности эндотелия. Возникает "краевое стояние лейкоцитов" и с этого момента начинается массовая миграция лейкоцитов в очаг воспаления.

Лейкоцит должен преодолеть две преграды: эндотелий и базальную мембрану. Слой эндотелия лейкоциты проходят, протискиваясь между

эндотелиальными клетками, а базальную мембрану временно растворяют своими протеазами. Весь процесс перехода лейкоцита через стенку сосуда занимает от 2 до 12 минут и не вызывает повреждения стенки сосуда. Главным местом эмиграции лейкоцитов являются посткапиллярные вены. При остром воспалении прежде всего эмигрируют нейтрофилы и значительно позднее - моноциты. Эозинофилы, базофилы и лимфоциты так же способны к эмиграции. Эмиграция лейкоцитов связана с появлением в очаге воспаления специальных медиаторов хемотаксантов. Наиболее сильными хемотаксантами являются липополисахариды, входящие в состав бактериальных эндотоксинов. К наиболее сильным эндогенным хемотаксантом относятся фрагменты активированного при воспалении комплемента, особенно C5a, лейкотриен B₄, фактор активации тромбоцитов и каликреин.

Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления начинается с адгезии их к эндотелию сосудов микроциркуляторного русла. Адгезивность увеличивается в результате усиленного образования эндотелиальными клетками специальных молекул РНК и соответствующего им белка.

Прохождение лейкоцитов через сосудистую стенку это результат присущей этим клеткам способности к движению - т.е. **локомоции**, которая так же активируется хемотаксантами. Внутри цитоплазмы лейкоцитов увеличивается концентрация ионов кальция.

Это активирует микротубулярную систему, образующую внутренний скелет клетки, активирует актомиозиновые комплексы, усиливается секреция нейтрофилами их гранулярного содержимого, в том числе нейтрофильных протеаз, способных растворять базальную мембрану сосудов. Взаимодействие хемотаксантов с поверхностными рецепторами лейкоцитов сопровождается активацией различных находящихся в них ферментов, в том числе кальций-зависимой фосфолипазы А₂, кальций-зависимых протеиновых киназ: протеинкиназы А и протеинкиназы С.

Под влиянием хемотаксантов в лейкоците на переднем полюсе кортикальный гель превращается в золь, т.е. становится более жидким. В эту разжиженную часть лейкоцита переливается золь его центральной части. Лейкоцит укорачивается сзади и удлиняется спереди. Разжиженная часть кортикального геля переднего полюса с силой выбрасывается назад и тем самым лейкоцит передвигается вперед.

Наибольшей функциональной активностью обладают нейтрофильные лейкоциты. Полиморфноядерные лейкоциты первыми приходят в очаг воспаления, поскольку они более чувствительны, их гораздо больше в крови. Их называют клетками "**аварийного реагирования**" и одноразового пользования.

Моноциты находятся в крови до 3 суток, уходят в ткани и находятся в них около 10 дней. Часть их дифференцируется в оседлые тканевые макрофаги, часть находится в неактивном состоянии и может вновь активироваться. Поэтому моноциты называют клетками многократного пользования. Такая последовательность выхода форменных элементов

крови за пределы сосуда была выявлена Мечниковым и называется "закон эмиграции" или "стадии клеточной реакции при воспалении":

- 1) полинуклеарная (нейтрофилы и эозинофилы) до 2 суток,
- 2) мононуклеарная (моноциты и лимфоциты) до 5-6 дней,
- 3) фибробластическая, характеризуется скоплением в очаге воспаления гистиоцитов и фибробластов.

Важнейшей функцией лейкоцитов в очаге воспаления является фагоцитоз - т.е. захват, убиение и переваривание бактерий, а так же переваривание продуктов распада тканей и клеток собственного организма.

В ходе фагоцитоза различают **4 стадии** :

- 1) стадия приближения фагоцита к объекту;
- 2) стадия прилипания фагоцита к объекту;
- 3) стадия поглощения фагоцитом объекта;
- 4) стадия внутриклеточных превращений поглощенного объекта.

Первая стадия объясняется способностью фагоцитов к хемотаксису. В механизмах прилипания и последующего поглощения фагоцитом объекта большую роль играют опсонины - антитела и фрагменты комплемента, плазменные белки и лизоцим. Установлено, что определенные участки молекул опсонинов связываются с поверхностью атакуемой клетки, а другие участки той же молекулы - с мембраной фагоцита.

Механизм поглощения не отличается от прилипания - захват осуществляется путем постепенного обволакивания фагоцитом микробной клетки, т.е. по-существу путем прогрессирующего прилипания поверхности фагоцита к поверхности микроба до тех пор, пока весь объект не будет "обклеен" мембраной фагоцита. В следствие этого поглощаемый объект оказывается внутри фагоцита, заключенным в мешок, образованный частью мембраны фагоцитирующей клетки. Этот мешок называется фагосома. Образование фагосомы начинает стадию внутриклеточных превращений поглощенного объекта внутри фагосомы, т.е. вне внутренней среды фагоцита.

Основная часть внутриклеточных превращений поглощенного при фагоцитозе объекта связана с дегрануляцией - т.е. переходом содержимого цитоплазматических гранул фагоцитов внутрь фагосомы. В этих гранулах у всех облигатных фагоцитов содержится большое количество биологически активных веществ преимущественно ферментов, которые убивают и затем переваривают микробы и другие поглощенные объекты. В нейтрофилах имеется 2-3 вида гранул, которые содержат лизоцим - растворяющий микробную стенку, лактоферрин - белок, связывающий железо и тем самым оказывающий бактериостатическое действие, миелопероксидазу, нейтральные протеазы, кислые гидролазы, белок, связывающий витамин В₁₂ и другие. Как только образуется фагосома, к ней вплотную подходят гранулы. Мембраны гранул сливаются с мембраной фагосомы и содержимое гранул поступает внутрь фагосомы.

Как уже говорили, нейтрофилы - первые лейкоциты, инфильтрирующие зону воспаления. Они обеспечивают эффективную защиту от

бактериальных и грибковых инфекций. Если же рана не инфицирована, то содержание нейтрофилов в ней быстро снижается и через 2 суток в очаге воспаления преобладают макрофаги. Как и нейтрофилы, воспалительные макрофаги - это подвижные клетки, защищающие организм с помощью фагоцитоза от различных инфекционных агентов. Они также способны секретировать лизосомальные ферменты и кислородные радикалы, но отличаются от нейтрофилов рядом качеств, которые делают эти клетки особенно важными на более поздних этапах острого воспаления и в механизмах заживления ран:

1. Макрофаги живут гораздо дольше (месяцы, а нейтрофилы – неделю).
2. Макрофаги способны распознавать, а затем поглощать и разрушать поврежденные и нежизнеспособные клетки собственного организма, в том числе и нейтрофилы. С этим связана их чрезвычайная роль в "уборке" воспалительного экссудата. Макрофаги это главные клетки, участвующие в растворении и удалении из очага воспаления поврежденной соединительной ткани, что необходимо для последующей реконструкции тканей. Они синтезируют и секретируют нейтральные протеазы: эластазу, коллагеназу, активатор плазминогена, разрушающие внеклеточные коллагеновые и эластиновые волокна соединительной ткани. Макрофаги играют одну из ключевых ролей в заживлении ран. У животных в эксперименте, лишенных мононуклеаров, раны не заживают. Это объясняется тем, что макрофаги синтезируют факторы роста для фибробластов и других мезенхимальных клеток, продуцируют факторы, увеличивающие синтез коллагена фибробластами, являются источниками факторов, управляющих различными этапами ангиогенеза - реваскуляризации поврежденной ткани, продуцируют полипептидные гормоны, являющиеся медиаторами "ответа острой фазы" - интерлейкин-1 и ИЛ-6 и фактор некроза опухолей.

Воспаление делят на острое и хроническое. **Острое воспаление** (*inflammatio acuta*) развивается в связи с внезапным повреждением - ожогом, отморожением, механической травмой, некоторыми инфекциями. Его продолжительность обычно не превышает нескольких суток. Острое воспаление характеризуется выраженными экссудативными реакциями, в ходе которых вода, белки, форменные элементы крови (в основном лейкоциты) покидают кровоток и поступают в зону повреждения.

Хроническое воспаление (*inflammatio chronica*) развивается, когда повреждающий агент действует в течение длительного времени. Хроническое воспаление продолжается недели, месяцы и годы. Оно характеризуется не столько экссудацией, сколько пролиферацией фибробластов и сосудистого эндотелия, а также скоплением в очаге воспаления специальных клеток - макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток и фибробластов. Большая часть наиболее тяжелых болезней человека характеризуется как раз хроническим воспалительным процессом - это лепра, ревматоидный артрит, туберкулез, хронический

пиелонефрит, сифилис, цирроз печени и так далее. Хроническое воспаление обычно сопровождается необратимыми повреждениями нормальной паренхимы, дефекты которой заполняются фиброзной соединительной тканью, деформирующей пораженные органы.

В оптимальном случае прекращение действия повреждающего агента сопровождается затуханием воспалительного ответа и полным устранением всех последствий самих воспалительных реакций - т.е. "полное разрешение воспаления". Это означает прекращение образования медиаторов и исчезновение их из зоны повреждения, прекращение эмиграции лейкоцитов, восстановление сосудистой проницаемости, удаление жидкости, белков, продуктов распада бактерий и клеток (в том числе нейтрофилов и макрофагов).

Исчезновение медиаторов обусловлено отчасти их спонтанной диффузией из очага воспаления и частично инактивацией различными ферментами, причем система инактивации развивается в ходе самого воспаления. Если повышение проницаемости сосудов не было связано с грубым повреждением эндотелиальных клеток, то проницаемость быстро нормализуется после исчезновения медиаторов.

Большая часть скопившейся в очаге воспаления жидкости удаляется с током лимфы. Отложения фибрина растворяются фибринолитическими ферментами крови, ферментами клеток воспаления и также удаляются по лимфатическим сосудам. Возможно, что по лимфатическим сосудам уходят и макрофаги. Часть макрофагов, нагруженных нетоксичными неразрушенными веществами, может оставаться долгое время в месте бывшего воспаления.

Полное разрешение воспаления создает условия для полного восстановления структуры и функции поврежденных тканей. Однако это бывает только при относительно небольших ранениях органов и тканей, обладающих к тому же высокой способностью к регенерации - кожа, слизистые, паренхима внутренних органов. Неполное разрешение воспаления приводит к тому, что восстановление происходит при помощи рубцевания.

Общая реакция организма на воспаление зависит от локализации, причины, степени повреждения органа, возникновения недостаточности функции органа, реактивности и резистентности организма, иммунитета, состояния желез внутренней секреции, питания, конституции, пола, возраста, ранее перенесенных заболеваний.

Биологическая сущность воспаления. И.И. Мечников 25 лет (с 1882 г.) исследовал фагоцитоз. Его метод сравнительной патологии - изучение процесса в эволюционном аспекте. Он доказал, что воспаление встречается у всех представителей животного мира. У одноклеточных защита и питание совпадают. У низших многоклеточных (губка) фагоцитировать могут все клетки. При формировании зародышевых листков фагоцитоз закрепляется за мезодермой. При формировании сосудистой системы открытого типа (раки) фагоциты проще доставляются в очаг воспаления и у высших к

фагоцитарной реакции присоединяется реакция сосудов, нервной системы и соединительной ткани. Это реакция целостного организма, выработанная в процессе эволюции, имеет защитно-приспособительное значение - в основе защиты лежит фагоцитоз, все остальное есть лишь аксессуарные воспалительной реакции.

Диагностика воспаления - на видимых участках тканей оно проявляется вышеуказанными признаками: покраснение, повышение температуры, припухлость, боль и нарушение функции.

Методы оценки функциональной оценки фагоцитов:

а) определение функциональной активности лейкоцитов:

1. % фагоцитоза - это экстенсивный показатель % фагоцитирующих клеток на 100 потенциальных фагоцитов,
2. фагоцитарное число - это количество объектов фагоцитоза, захваченных этими 100 фагоцитами,
3. фагоцитарный индекс - или интенсивность поглощения - это количество захваченных объектов фагоцитоза, которое приходится на долю каждого фагоцитирующего лейкоцита,
4. суммарная интенсивность поглощения - это количество объектов фагоцитоза, захваченных фагоцитами, содержащимися в 1 мм³,
5. завершенность фагоцитоза,
6. конгоротовый индекс - скорость исчезновения из крови крупнодисперсной краски при внутривенном введении после повторного исследования венозной крови через 15-20 мин,
7. для оценки степени вакцинации определяют титр антител,
8. Исследуется клеточный состав экссудата,
9. Определение общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы.

Зависимость воспалительной реакции от общего состояния - реактивности и резистентности, которые обеспечивают появление, развитие, течение и исход воспаления.

Воспаление может быть:

- нормэргическое - при хорошей реактивности у здоровых лиц,
- гиперэргическое (очень бурное) - при аллергии или у холериков,
- гипоэргическое - как положительная гипо- и анергия при иммунитете и отрицательная гипо- и анергия при низкой реактивности, голодании, истощении регуляторных систем (нервной и эндокринной).

Тема №11 «Лихорадка»

1. Определение понятия лихорадка и гипертермия.
2. Патогенез клинических проявлений лихорадки.
3. Этиология лихорадки.
4. Патогенез лихорадочной реакции.

Лихорадка (febris, pyrexia) - типовое изменение терморегуляции высших гомойотермных животных и человека на воздействие пирогенных раздражителей, выражающееся перестройкой терморегуляторного гомеостаза организма на поддержание более высокого уровня теплосодержания и температуры тела.

В отличие от лихорадки - **гипертермия** (hyperthermia - перегревание) - состояние организма, характеризующееся нарушением теплового баланса и повышением теплосодержания организма.

Лихорадка и гипертермия - это типические патологические процессы, общим признаком которых является повышение температуры тела. Главным их отличием является то, что при лихорадке уровень температуры тела *не зависит от* температуры окружающей среды. При гипертермии имеется прямая зависимость.

По своему биологическому значению **лихорадка** - это защитно-приспособительная реакция, а гипертермия - это полом, нарушение терморегуляции, отсюда разный подход к ведению больных.

Принято выделять ядро организма и его оболочку. Ядро составляют мозг, грудная, брюшная и тазовая полости. В ядре организма температура жестко фиксирована в пределах 37 градусов - т.е. ядро **гомойотермно**. А температура оболочки зависит от температуры окружающей среды. Таким образом, оболочка - **пойкилотермна**.

Какие же механизмы так тонко регулируют теплопродукцию и теплоотдачу? Это осуществляет центр терморегуляции гипоталамуса. Он состоит из трех различных морфологических образований.

1. **термочувствительная** часть,
2. **термоустановочная** часть, определяет уровень температуры тела,
3. **два эфферентных** образования:
 - а) центр теплопродукции,
 - б) центр теплоотдачи.

Стадии лихорадки:

- 1) Stadium incrementi - стадия подъема температуры тела,
- 2) Stadium fastigii - стадия стояния высокой температуры,
- 3) Stadium decrementi - стадия снижения температуры и возврат ее к норме.

Клиническая характеристика стадий:

1-я стадия - повышение температуры - характеризуется **ознобом**, сопровождающимся ощущением холода. **Патогенез озноба** - происходит

спазм сосудов кожи и понижение температуры кожи на 10-12 градусов (кроме подмышечной и паховой области). Это вызывает раздражение холодных рецепторов (ощущение холода) и ответную реакцию на холод - мышечную дрожь. Субъективно все это воспринимается, как озноб. Подъем температуры тела может быть быстрым, а озноб очень сильным и наоборот, медленным, постепенным, с незначительным ознобом или даже без него.

Во второй стадии (**патогенез ощущения жара**) больной говорит, что он горит от жара. Это ощущение обусловлено расширением сосудов кожи при высокой температуре тела. По особенностям температурной кривой (высоты подъема) в зависимости от характера ее колебаний в течение суток различают следующие виды лихорадки:

- 1) **субфебрильную** - до 38 градусов,
- 2) **умеренную** - 38-39 градусов,
- 3) **высокую** - 39-40 градусов и
- 4) **чрезмерную - гиперпиретическую** (41 градус и выше). Во время лихорадки температура тела может достигать до 42 градусов. При превышении этой границы возникают глубокие нарушения функции ЦНС и может возникнуть угроза для жизни больного.

Степень повышения температуры при различных заболеваниях зависит:

- 1) от реактивности организма (например у холериков температура тела выше),
- 2) от введения возбуждающих ЦНС веществ: кофеин, фенамин (а наркотики и бромиды снижают реакцию),
- 3) от пирогенной активности микробов,
- 4) от интенсивности выработки эндогенных пирогенов, то определяется количеством лейкоцитов,
- 5) от функционального состояния центров терморегуляции и образования медиаторов.

Типы лихорадочных (температурных) кривых:

- 1) **Постоянная** температурная кривая (*febris continua*) - колебания в пределах не более 1 градуса,
- 2) **ремиттирующая** - *febris remittens* - или послабляющая (колебания температуры в пределах 1,5 - 2 градусов),
- 3) **перемежающаяся** или **интермиттирующая** - *febris intermittens*- это правильное чередование нормальной температуры с периодами подъема,
- 4) **возвратная** - *febris recurrens* - 5-7 дней лихорадка и 3-4 дня норма, т.е. промежутки между лихорадочным периодом и периодами нормы, как правило, не одинаковые.
- 5) **изнуряющая** или **гектическая** - *febris hectica* колебания температуры в течение суток достигают до 3-5 градусов (утром норма, вечером 40 градусов). При этом лихорадка может быть атипичной, когда утром температура выше, чем вечером.

Патогенез 3 стадии (снижения температуры) проявляется клинически потоотделением. Потоотделение является основным видом отдачи тепла в

период снижения температуры и возврата ее к норме. Температура тела может падать быстро (**критически**) и медленно (**литически**). Быстрое падение температуры может быть опасным, особенно у лиц пожилого возраста, перенесших инфаркт миокарда или имеющих кардиосклероз. Кризис может привести к коллапсу от острой сердечной недостаточности.

Этиологические факторы лихорадки. Они делятся на инфекционные и неинфекционные: это липополисахариды микробов, их экзо- и эндотоксины, вирусы, риккетсии, клетки чужеродного трансплантата, продукты распада собственных тканей, лимфокины, хемотаксины, комплекс аллерген-антитело, аллергены.

Лихорадка вызывается особыми веществами - **пирогенами**. Они по происхождению делятся на:

1. **Экзопирогены** (из эндотоксинов микробов - бактериальные).
2. **Эндопирогены** (клеточные).

Характеристика **экзопирогенов**: по химическому строению - это высокомолекулярные липополисахариды.

Установлено, что:

1) экзопирогены вызывают лихорадку опосредованно через образование **эндопирогенов**, поэтому лихорадка развивается через 45-60 минут и максимум ее через 3-4 часа,

2) не токсичны,

3) термоустойчивы (для разрушения надо автоклавировать в течение 1-2 часов при температуре 200 градусов),

4) не аллергенны,

5) не антигенны,

6) но несут на себе антигенную химическую специфичность - т.е. являются гаптенами. Для приобретения антигенных свойств они должны соединиться с белками клеток и тканей,

7) при ежедневном введении 5-6 раз к экзопирогенам возникает толерантность и лихорадка не развивается,

8) экзопирогены вызывают ряд защитных эффектов.

Эндогенные пирогены: их источником являются нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты крови - это лейкоцитарные пирогены или *интерлейкин-1*.

Свойства **лейкопирогенов**:

1) вырабатываются только живыми лейкоцитами, по строению - это белок типа альбумина,

2) неустойчивы к нагреванию - разрушаются при температуре, вызывающей коагуляцию белка (60-70 градусов),

3) температурная реакция на эндопироген развивается через 10-15 мин. Максимум подъема температуры после введения эндопирогена через 1-2 часа (экзопирогена 3-4).

Характеристика интерлейкина-1:

1) он вырабатывается в микро- и макрофагах, не вызывает толерантности, нетоксичен, действует на все основные регулирующие системы организма и прежде всего те, которые определяют реактивность и резистентность - нервную и эндокринную,

2) действует на клетки гипоталамуса и усиливает выработку CRF, которые запускают стресс-реакцию, мобилизуют энергетические ресурсы, развиваются гипергликемия, липемия.

Эндопирогены дают такой же биологический эффект, как и экзопирогены, повышая защитные свойства организма:

1) усиливают фагоцитоз,
2) усиливают выработку глюкокортикоидов,
3) усиливают регенерацию тканей, которая ведет к образованию нежных рубцов (применяется при повреждении ЦНС для предотвращения осложнений (эпилепсии, парезов, параличей),

4) усиливают дезинтоксикационную функцию печени,
5) улучшают процессы микроциркуляции - вот почему пирогены применяются при вялом течении заболеваний, при хронической язве желудка для ускорения заживления и рубцевания язв, при почечной гипертензии для улучшения процессов микроциркуляции в почках (в нефроне, клубочках) и уменьшения выработки ренина.

Лейкопироген вырабатывается при раздражении лейкоцитов:

1) при воспалении,
2) действии токсинов,
3) под влиянием шероховатости стенки сосудов, при контакте лейкоцитов с микробами даже в кровеносном русле,
4) при изменении pH в кислую сторону (ацидоз).

Характеристика лимфоцитарных и макрофагальных пирогенов. Макрофаги крови альвеол и брюшины в процессе фагоцитоза вырабатывают такое же вещество, как нейтрофилы - интерлейкин-1. Лимфоцитарный пироген вырабатывается сенсibilизированными лимфоцитами при аллергии при контакте с аллергеном.

Патогенез лихорадочной реакции (механизмы накопления тепла в организме). Измерение количества тепла в организме методом прямой калориметрии показало, что увеличение образования тепла не превышает 25 %. Лишь в стадии стояния температуры на высоких цифрах увеличение образования тепла достигает 40 %. Каковы же особенности теплообмена при лихорадке? Почему повышается температура тела?

Возможны 2 варианта:

1) уменьшение теплоотдачи,
2) усиление теплопродукции. Исследования влияния пирогенов показало, что организм сам активно формирует лихорадку. Подъем температуры в начальной стадии связан с уменьшением теплоотдачи - *это главное звено патогенеза*. Усиление теплопродукции помогает быстрее повысить температуру (быстрее разогреться).

Цепь патогенеза лихорадки:

- 1) внедрение экзогенных пирогенов в организм,
- 2) взаимодействие экзопирогенов с фагоцитами организма,
- 3) активация фагоцитов,
- 4) выделение активированными фагоцитами эндопирогенов - интерлейкина-1,
- 5) воздействие интерлейкин-1 на центр терморегуляции (в 1-ю очередь на термоустановочную точку),
- 6) повышение возбудимости холодочувствительных нейронов и снижение возбудимости теплочувствительных нейронов,
- 7) индукция усиленного синтеза простагландина E_2 в нервных клетках гипоталамуса и возбуждение симпатoadреналовых структур,
- 8) ограничение теплоотдачи (за счет спазма поверхностных сосудов) и повышение теплопродукции,
- 9) повышение температуры тела до нового уровня регулирования.

Влияние на лихорадку физической работы и температуры окружающей среды. Установлено, что: 1) физическая работа, 2) умеренное согревание или 3) умеренное охлаждение при лихорадке температуру тела не меняют. Увеличение теплообразования даже более чем на 200 % не меняет температуры. Т.е. при лихорадке механизмы терморегуляции находятся в активном состоянии, лихорадящий организм удерживает температуру на высоких цифрах, сохраняя температурный гомеостаз.

Доказательства прямого действия эндопирогенов на центры терморегуляции:

- 1) наркоз подавляет лихорадку,
- 2) введение возбуждающих средств - усиливает ее,
- 3) у больных с психическими заболеваниями в стадии возбуждения пирогены вызывают более высокую лихорадку, чем в состоянии депрессии,
- 4) после введения пирогенов возникает повышение биоэлектрической активности центров терморегуляции на электроэнцефалограмме,
- 5) у истощенных, ослабленных людей, у стариков с пониженной реактивностью ЦНС лихорадочная реакция резко ослаблена,
- 6) применение жаропонижающих средств, которые оказывают специфическое тормозящее влияние на центры терморегуляции и вызывают понижение температуры тела. Вызывая расширение сосудов, они увеличивают теплоотдачу и за счет этого снижают температуру.

Состояние центров терморегуляции находит отражение в характере температурной кривой:

- лихорадка **постоянного типа** свидетельствует об устойчивом - оптимальном возбуждении центра терморегуляции,
- **ремиттирующая** кривая свидетельствует о неустойчивости возбуждения центра терморегуляции,
- **интермиттирующая** лихорадка характерна для септического состояния.

● неблагоприятно протекает **гектическая** - она свидетельствует о том, что периоды возбуждения центра терморегуляции сменяются периодами запредельного торможения. Характер температурной кривой отражает состояние реактивности еще ряда центров: ДЦ и ВМЦ.

Вот почему эти кривые имеют **диагностическое и прогностическое значение**. Особенно неблагоприятным является извращенный характер лихорадки - что говорит о быстром истощении центра терморегуляции.

Биологическое значение лихорадки - в основном создание более высокого температурного фона для обменных процессов, что ведет к повышению уровня защитных реакций:

- 1) активирование ферментов,
- 2) усиление фагоцитоза.

Известно, что биохимические процессы протекают значительно быстрее при температуре 39 градусов, чем при 36. Это одна из приспособительных реакций организма.

Тема №12 «Гипертермия»

1. Виды, причины и патогенез гипертермий.
2. Отличие лихорадки от гипертермий.
3. Тактика врача при повышении температуры тела.
4. Особенности перегревания у детей.

Гипертермия (hyperthermia) - типовой патологический процесс, характеризуется повышением температуры тела, уровень которой зависит от окружающей среды. В отличие от лихорадки это очень опасное состояние, т.к. оно сопровождается поломом механизмов терморегуляции. Гипертермия возникает при таких условиях, когда организм не успевает выделить избыточное количество тепла (это зависит от соотношения теплопродукции и теплоотдачи).

Величина теплоотдачи регулируется физиологическими механизмами, важнейшим из которых является **вазомоторная реакция**. Благодаря снижению тонуса сосудов кровотока в коже человека может возрасти от 1 до 100 мл/мин на 100 см². Через кисти рук может быть отведено до 60 % теплопродукции основного обмена, хотя их площадь равна 6 % общей поверхности.

Другим важнейшим механизмом является **потоотделение** - при интенсивной работе потовых желез выделяется до 1,5 л пота в час (на испарение 1 г воды тратится 0,58 ккал) и всего 870 ккал/час - достаточно для удержания нормальной температуры при тяжелой работе в условиях повышения температуры окружающей среды.

Третий - **испарение воды** со слизистых оболочек дыхательных путей.

Классификация гипертермий в зависимости от источника образования избытка тепла:

- 1) гипертермия экзогенного происхождения (физическая),

2) эндогенная гипертермия (токсическая),

3) гипертермия, возникающая в результате перераздражения симпатoadреналовых структур, что ведет к спазму сосудов и резкому уменьшению отдачи тепла при нормальной теплопродукции (т.н. бледная гипертермия).

Экзогенная гипертермия возникает при длительном и значительном повышении температуры окружающей среды (при работе в горячих цехах, в жарких странах и т.п.), при большом поступлении тепла из окружающей среды (особенно в условиях высокой влажности, что затрудняет потоотделение) - тепловой удар. Это физическая гипертермия при нормальной терморегуляции.

Перегревание возможно и в результате прямого воздействия солнечных лучей на голову - солнечный удар. По клинической и морфологической картине тепловой и солнечный удары настолько близки, что их не стоит разделять. Перегревание тела сопровождается усиленным потоотделением со значительной потерей организмом воды и солей, что ведет к сгущению крови, увеличению ее вязкости, затруднению кровообращения и кислородному голоданию. Ведущими звеньями патогенеза теплового удара является расстройство водно - электролитного баланса из-за нарушения потоотделения и деятельности гипоталамического центра терморегуляции.

Тепловой удар нередко сопровождается развитием коллапса. Нарушениям кровообращения способствует токсическое действие на миокард избытка в крови калия, освобождающегося из эритроцитов. При тепловом ударе страдают также регуляция дыхания и функция почек, различные виды обмена.

В ЦНС при тепловом ударе отмечают гиперемии и отек оболочек и ткани мозга, множественные кровоизлияния. Как правило, наблюдается полнокровие внутренних органов, мелкоочечные кровоизлияния под плевро, эпикард и перикард, в слизистую оболочку желудка, кишечника, нередко отек легких, дистрофические изменения в миокарде.

Тяжелая форма теплового удара развивается внезапно: изменения сознания от легкой степени до комы, судороги клонического и тонического характера, периодическое психомоторное возбуждение, часто бред, галлюцинации. Дыхание поверхностное, учащенное, неправильное. Пульс до 120- 140/мин малый, нитевидный, тоны сердца глухие. Кожа сухая, горячая или покрывается липким потом. Температура тела 41-42 градусов и выше. На ЭКГ признаки диффузного поражения миокарда. Наблюдается сгущение крови с нарастанием остаточного азота, мочевины и уменьшения хлоридов. Может быть гибель от паралича дыхания. Летальность до 20-30%.

Патогенетическая терапия - любое **простое охлаждение** - применение кондиционеров, в горячих цехах - различных щитов.

Эндогенная (токсическая) гипертермия возникает в результате резкого увеличения образования тепла в организме, когда он не в состоянии выделить этот избыток путем потоотделения и за счет других механизмов.

Причиной является накопление в организме токсинов (дифтерийного, гноеродных микробов, в эксперименте - тироксина и а-динитрофенола), под влиянием которых выделяется большое количество макроэргических соединений (АДФ и АТФ), при распаде которых образуется и выделяется большое количества тепла. Если в норме энергия при окислении питательных веществ идет на образование тепла и синтез АТФ, то при токсической гипертермии энергия идет только на образование тепла.

Стадии экзогенной и эндогенной гипертермий и их клиническое проявление:

а) приспособительная стадия характеризуется тем, что температура тела еще не повышена за счет резкого увеличения теплоотдачи путем:

1. усиленного потоотделения,
2. тахикардии,
3. расширения сосудов кожи,
4. учащенного дыхания.

У пациента - головная боль, адинамия, тошнота, зрачки расширены. При оказании помощи симптомы гипертермии исчезают.

б) возбуждения - характеризуется еще большим ощущением **жара** и увеличением отдачи тепла, но этого недостаточно и температура повышается до 39-40 градусов. Развивается резкая адинамия, интенсивная головная боль с тошнотой и рвотой, оглушенность, неуверенность в движения, периодически кратковременная потеря сознания. Пульс и дыхание учащены, кожа гиперемирована, влажная, потоотделение усилено. При лечении температура тела снижается и функции нормализуются.

в) параличи дыхательного и вазомоторного центров.

Патогенетическая терапия (поскольку жаропонижающие вещества при экзо- и эндогенной гипертермии не помогают, температуру тела снижают только охлаждением тела любым путем: проветривания комнаты, раздевание, грелки со льдом на конечности и печень, холодное полотенце на голову. Очень важно облегчить потоотделение.

Помощь пострадавшему: удалить его из зоны перегревания в место, закрытое от солнца и открытое для ветра, раздеть до пояса, смачивать холодной водой, на голову и шею пузырь со льдом или холодное полотенце. Ингаляция кислорода. Внутривенно или подкожно физиологический раствор, глюкозу, при необходимости - камфору, кофеин, строфантин, лобелин, капельные клизмы. При необходимости - аминазин, димедрол, противосудорожные, при показании - разгрузочная спинномозговая пункция.

Бледная гипертермия (гипертермия в результате патологического возбуждения центров терморегуляции) - т.е. гипертермический синдром. Причинами являются тяжелые инфекционные заболевания или введение в больших дозах веществ *адренэргического* действия, или веществ, вызывающих *резкое возбуждение симпатической Н.С.* Это ведет к возбуждению симпатических центров, спазму сосудов кожи и резкому уменьшению теплоотдачи и повышению температуры тела до 40 градусов и более. Причины гипертермического синдрома могут быть различными:

функциональные нарушения или структурные повреждения гипоталамических *центров терморегуляции*, опухоли мозга, травмы мозга, кровоизлияния в мозг, инфекционные поражения, осложнения при наркозе в сочетании с миорелаксантами.

Наркоз и миорелаксанты усугубляют дефект мембран и увеличивают выброс в кровь клеточных ферментов. Это ведет к нарушению метаболизма в мышечной ткани, стимуляции актина и миозина, стойкому тоническому сокращению мышц, распаду АТФ в АДФ, увеличению в крови ионов K^+ и Ca^{2+} - симпатoadреналовый кризис и возникает **симпатoadреналовая гипертермия**.

Температура тела может достигать 42-43 градусов и развиваются:

- 1) общая мышечная ригидность,
- 2) спазм периферических сосудов,
- 3) повышение артериального давления,
- 4) тахикардия,
- 5) учащение дыхания,
- 6) гипоксия,
- 7) чувство страха.

Развивается быстро нарастающий метаболический ацидоз, гиперкалиемия, анурия, повышение в крови креатининфосфатазы, альдолазы, миоглобина.

Патогенетическая терапия состоит в торможении симпатoadреналовых механизмов, снижении теплопродукции и повышении теплоотдачи. Применяют: анальгин, ацетилсалициловую кислоту, которые избирательно понижают чувствительность гипоталамического центра терморегуляции и усиливают теплоотдачу через усиление потоотделения. Проводится нейро-вегетативная блокада - аминазин, дроперидол. Антигистаминные препараты: димедрол, дипразин. Ганглионарные средства: пентамин, гигроний. Физическое охлаждение, краниоцеребральная гипотермия. Смертность при этой гипертермии - до 70%.

Отличие лихорадки от гипертермии:

- 1) разные этиологические факторы,
- 2) разные проявления стадии подъема температуры - при лихорадке - озноб и умеренная стимуляция функций (на 1 градус увеличение пульса на 8-10 ударов в минуту и на 2-3 дыхательных движения), а при гипертермии резкое потоотделение, чувство жара, резкое учащение пульса и дыхания - на 10-15 дыхательных движений при повышении температуры тела на 1 градус),
- 3) при охлаждении тела при лихорадке температура не изменится, при гипертермии -снижается; при согревании температура при лихорадке не изменится и возрастет при гипертермии,
- 4) жаропонижающие снижают температуру при лихорадке и не влияют при гипертермии.

При лихорадке активируются процессы окислительного фосфорилирования, растет синтез АТФ, ускоряются защитные реакции. При гипертермии происходит блокада синтеза АТФ и их распад, образуется очень много тепла.

Тактика врача при повышении температуры тела:

1) установить, что это: лихорадка или гипертермия. Если гипертермия - экстренно охлаждать, если лихорадка - нельзя шаблонно сразу же назначать жаропонижающие. Если лихорадка не сопровождается нарушением дыхания и кровообращения и по величине субфебрильная - или умеренная - то снижать ее не следует, т.к. она имеет защитное значение. Если же температура очень высокая и вызывает нарушение деятельности жизненноважных систем: центральной нервной системы - сильная головная боль, бессонница, бред, потеря сознания, температура 39 градусов и нарастает - *необходимо снизить жаропонижающими.*

Следует иметь в виду, что *инфекция часто представляет сочетание лихорадки и гипертермии*, в этом случае необходимо охлаждение без изменения температуры тела жаропонижающими. При высокой температуре, особенно при гнойных инфекциях, следует хорошо проветривать палату и облегчить состояние больных.

Перегревание у детей. В отличие от взрослых, новорожденные и дети до года склонны к перегреванию, что связано с особенностями их теплообмена и терморегуляции, которые постепенно совершенствуются. У новорожденных детей реакции химической терморегуляции достаточно развиты, реакции физической терморегуляции представлены слабо, лихорадка мало выражена и подъемы температуры чаще связаны с перегреванием.

Перегреванию организма у грудных детей способствует повышение температура воздуха и чрезмерное укутывание, у старших - длительное пребывание в жарком, душном помещении, на солнце, длительное физическое напряжение.

Пребывание детей 6-7 лет в помещении с температурой воздуха 29-31 градусов и стен 27-28 в течение 6-8 часов вызывает повышение температуры тела до 37,1 - 37,6 градусов. Солнечное перегревание протекает с преобладанием первичных нарушений со стороны ЦНС, причем повышение температуры тела имеет важное, хотя и не первостепенное значение.

У грудных детей перегревание проявляется вялостью, резкой адинамией, нарушением сна, снижением аппетита, срыгиванием, в ряде случаев расстройством пищеварения. При осмотре - гиперемия кожных покровов, потливость, учащение дыхания и частоты пульса, приглушение тонов сердца и снижение АД. У детей старшего возраста наблюдается головная боль, головокружение, общая слабость, сонливость, усталость,

заторможенность, возможны рвота, судороги, кратковременная потеря сознания.

Тема №13 «Патофизиология водно-солевого обмена и кислотно-щелочного равновесия»

- 1) Патология водно-солевого обмена.
- 2) Отека, их виды, причины и патогенез.
- 3) Патофизиология кислотно-щелочного равновесия, классификация их нарушений.
- 4) Причины, характеристика и патогенез ацидозов и алкалозов.

Вода - основной компонент, обеспечивающий постоянство внутренней среды организма. У взрослого человека около 2/3 воды находится во внутриклеточном секторе и 1/3 - во внеклеточном. Внеклеточный сектор включает в себя **внутрисосудистую** (плазма крови), **интерстициальную** ("организованная" жидкость соединительной ткани) и **межклеточную** (секреты желез пищеварительного тракта, спинномозговая и другие) жидкости.

Обмен воды и солей между плазмой и внеклеточной средой происходит в капиллярах. Осмотическое давление в условиях нормального водно-солевого обмена существенного значения не имеет. Фильтрация осуществляется благодаря разнице гидростатического (35 мм рт.ст.) и онкотического (25 мм рт.ст.) давления в артериальном конце капилляра. В венозном конце капилляра гидростатическое давление 13 мм рт. ст. жидкость перемещается в венозную часть. Большая часть профильтрованной жидкости покидает интерстициальное пространство через лимфатические сосуды.

Нарушения водно-электролитного равновесия (дисгидрии). Дисгидрии делят на 2 группы: **дегидратацию** (обезвоживание) и **гипергидратацию** (задержку воды). В зависимости от преобладания нарушений в клеточном или внеклеточном пространстве выделяют **внутриклеточную** и **внеклеточную** дисгидрию. По концентрации электролитов в плазме различают дисгидрии гипертонические, изотонические и гипотонические.

Гипертоническая дегидратация связана с недостатком воды и избытком солей при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, рвоте, перегревании, гипервентиляции, несхарном мочеизнурении. Развивается дегидратация клеток, нарастают катаболические процессы и клеточный эксикоз. Появляются неврологические расстройства, повышается температура тела.

Изотоническая дегидратация возникает при одновременной утрате воды и электролитов при патологии желудочно-кишечного тракта (поносы, рвота), при обширных ожогах. Развиваются циркуляторные нарушения с падением давления крови вплоть до гиповолемического шока, появляются

неврологические расстройства, сухость кожи и слизистых, мягкие глазные яблоки.

Гипотоническая дегидратация развивается из-за дефицита натрия в плазме (потери через почки, кожу, пищеварительный тракт). Высокое осмотическое давление внутри клетки способствует перемещению воды в клетку, вызывая ее гипергидратацию. Это перераспределение воды ведет к циркуляторным расстройствам - тахикардии, гипотензии, сухости слизистых, снижению тургора тканей.

Гипертоническая гипергидратация возникает при усиленной реабсорбции натрия с последующей задержкой воды в тканях, при введении больших количество электролитов, при сердечно-сосудистой недостаточности. Избыток натрия во внеклеточном пространстве сопровождается развитием отеков и появлением жидкости в полостях.

Изотоническая гипергидратация возникает при наводнении плазмы и внеклеточного пространства изотонической жидкостью, при этом внутриклеточный сектор остается нормальным - при сердечной недостаточности, токсикозах беременности. Отеки при изотонической гипергидратации появляются, когда в плазме крови начинает снижаться концентрация белка. Разведенная плазма из-за низкого онкотического давления не удерживается в сосудистом русле и переходит в интерстициальное пространство.

Гипертоническая гипогидратация возникает при наводнении внеклеточного пространства жидкостью с низким осмотическими давлением при длительной бессолевой диете, усиленном выведении натрия, недостаточности кровообращения, гиперпродукции антидиуретического гормона. В следствие снижения осмолярности плазмы вода переходит в клетки и развивается клеточная гипергидратация - "**водное отравление**" организма в выраженными неврологическими расстройствами, рвотой, судорогами, нарушением сознания вплоть до комы.

Отеки (oedemata) - задержка воды в организме в основном в межклеточном пространстве при избытке воды и задержке натрия. В патогенезе отеков имеет значение *повышение гидростатического* давления в сосудах, *уменьшение онкотического давления плазмы крови, повышение проницаемости сосудистой стенки и нарушение лимфооттока.*

В образовании отеков может быть задействовано сразу несколько механизмов.

Сердечные или **застойные отеки** связаны с затруднением оттока крови. В результате повышения венозного давления (гидростатический фактор) жидкость из сосудов более активно переходит в интерстициальное пространство, чему способствует повышенная проницаемость в связи с развитием гипоксии. С этим же механизмом связана повышенная проницаемость канальцев клубочков почек и ограниченная реабсорбция белка в них, усиливается выработка ренина, образование ангиотензина I и II, стимулируется выработка альдостерона, усиливается реабсорбция

натрия, усиленно секретруется АДГ, возрастает реабсорбция воды в дистальных отделах почечных канальцев. Следствием этих процессов является увеличение массы циркулирующей крови, выше становится фильтрационное давление в сосудах - и вода вновь переходит в интерстициальный сектор.

Почечные отеки часто связаны со снижением клубочковой фильтрации (острый гломерулонефрит), повышается осмотическое давление плазмы. При нефротическом синдроме повышается проницаемость клубочков для белка, падает онкотическое давление плазмы и жидкость перемещается в интерстициальное пространство.

Голодные (кахектические) отеки развиваются при дефиците белка, особенно при хронических заболеваниях желудка и кишечника. Развивается гиповолемия и, как компенсаторная реакция, усиливается реабсорбция натрия и воды, что усугубляет отеки.

Воспалительные отеки связаны с повышением проницаемости сосудов, высоким осмотическим и онкотическим давлением в тканях.

Кислотно-щелочное равновесие (КЩР) - это относительное постоянство водородного показателя внутренней среды организма, обусловленное совместным действием буферных и некоторых физиологических систем. При изменении реакции среды меняются физико-химические характеристики коллоидов клеток и межклеточных структур - степень их дисперсности, гидрофильности, способности к адсорбции и т.д. В норме рН находится в пределах 7,37-7,44, а уровень 6,8- 7,8 не совместим с жизнью. Поддержание постоянства рН осуществляется с помощью комплекса **буферных систем** :

1. **Карбонатная** буферная система.
2. **Фосфатная** буферная система.
3. **Буферная система белков крови**, прежде всего Нв.

Наибольшая буферная емкость крови падает на гемоглобин (до 75%). Буферные системы - самые быстрореагирующие, для восстановления рН им требуется до 30 сек.

Значительную роль в поддержании кислотно-щелочного баланса играют гомеостатические обменные процессы, проходящие в тканях, особенно почках, печени, мышцах. Органические кислоты окисляются с образованием либо летучих кислот, либо превращаются в не кислые вещества. Неорганические кислоты могут быть нейтрализованы солями К, Na, аммиаком. Щелочи нейтрализуются главным образом молочной кислотой.

Нарушение КЩР возникают либо при длительном непрерывном действии умеренных повреждающих факторов или кратковременном, но сильном действии. Кроме того, нарушение КЩР могут возникнуть при первичном повреждении того или иного звена гомеостатической системы, обеспечивающей его постоянство (заболевание почек, легких).

Нарушение щелочно-кислотного равновесия делят на:

1) **ацидозы** (acidoses от лат. acidum кислота) - т.е. такое нарушение КЩР при котором либо возрастает количество органических и неорганических кислот, либо уменьшается количество оснований,

2) **алкалозы** (alcaloses от позднелат. alcali щёлочь) - увеличивается количество оснований или уменьшается количество кислот.

По степени компенсации все нарушения делят на компенсированные и некомпенсированные.

Ацидозы делятся на:

I) **метаболический** - возникает при накоплении промежуточных кислых продуктов обмена, таких как кетоновые тела. Концентрация кетоновых тел при патологии может возрасти в сотни раз. Часть кетоновых тел выделяется почками в виде солей Na^+ и K^+ , что может привести к большим потерям щелочных ионов и к развитию некомпенсированного ацидоза.

Гипоксия и гипер H^+ иония вызывают повышение проницаемости сосудов со склонностью к развитию отеков. При резком увеличении проницаемости в почечных канальцах происходит угнетение фильтрации, развивается олигурия, недостаточное выведение калия, натрия, хлора и других электролитов, увеличение их концентрации в крови и межклеточной жидкости. Повышение осмотического давления, вызванное калием и другими низкомолекулярными веществами, вызывает обезвоживание клеток с глубоким нарушением окислительно-восстановительных процессов, прогрессирование ацидоза и тяжелую общую интоксикацию.

Ацидоз при тяжелых поражениях печени (цирроз, токсические дистрофии) при декомпенсации сердечной деятельности, при других формах кислородного голодания.

II) **негазовый выделительный ацидоз** возникает при уменьшении выделения нелетучих кислот и наблюдается при заболеваниях почек.

III) **газовый ацидоз** характеризуется накоплением угольной кислоты в крови при недостаточной функции внешнего дыхания или значительного количества CO_2 во вдыхаемом воздухе, то есть во всех случаях гиперкапнии. Увеличение pCO_2 в крови, независимо от причин, влечет за собой гемодинамические расстройства в виде спазма артериол. Повышение тонуса почечных артериол ведет к уменьшению кровоснабжения в почечных канальцах, стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышению системного сосудистого тонуса. Это создает повышенное сопротивление работе сердца. В отличие от периферических сосудов сосуды мозга под влиянием увеличенного CO_2 расширяются, что сопровождается увеличением образования спинномозговой жидкости и повышением внутричерепного давления.

Возможны и смешанные формы ацидозов.

Ацидоз усиливает парасимпатическое влияние, вызывая бронхоспазм, усиление секреции бронхиальных желез; появляются рвота, понос. Происходит нарушение функции ЦНС - головокружение, сонливость вплоть до полной потери сознания.

В клетках при ацидозе происходит увеличение поступления H^+ в обмен на K^+ и концентрация K^+ в крови может служить признаком "биохимической травмы".

Алкалозы делятся на:

I) **негазовый** алкалоз возникает при приеме больших доз щелочных препаратов, при введении больших количеств бикарбоната, при потере организмом хлора - гипохлорический алкалоз, при дефиците K - гипокалиемический алкалоз, при рвоте, кишечных свищах, токсикозах беременности, при избытке стероидных гормонов, при заболеваниях почек.

Компенсаторные механизмы, развивающиеся при алкалозе, заключаются в основном в снижении возбудимости дыхательного центра из-за увеличения pH , а также в мобилизации почечных механизмов. Эффективность буферных систем крови при алкалозе выражена меньше, чем при ацидозе. Уменьшение минутного объема дыхания приводит к компенсаторному увеличению pCO_2 в крови, что вызывает образование большого количества угольной кислоты, которая является источником H^+ -ионов.

II) **газовый** алкалоз возникает вследствие гипервентиляции, возникающей при высотной болезни, истерии, поражении головного мозга (травма, опухоль), при гипертермии.

Симптомы алкалоза проявляются в ослаблении дыхательной функции, повышении нервно-мышечной возбудимости, что может привести к тетании. Это связано со снижением содержания Ca^{2+} в плазме, (подобно недостаточности паратгормона). Одновременно увеличиваются Cl^- в плазме, уменьшается количество аммиака в моче (торможение аммионогенеза), сдвиги мочи в щелочную сторону (результат усиленного выведения бикарбонатов). Алкалоз повышает возбудимость β -адренорецепторов сердца, сосудов кишечника, бронхов, уменьшая одновременно парасимпатические эффекты. Это ведет к тахикардии, запорам, повышению давления крови и др. К патологическим эффектам газового алкалоза относится повышение тонуса сосудов головного мозга и сердца и уменьшение тонуса периферических сосудов, что приводит к гипотензии вплоть до коллапса.

Бывают и смешанные формы алкалоза. Могут возникнуть и комбинированные сочетанные нарушения кислотно-щелочного равновесия. Так при искусственной вентиляции при наркозе может возникнуть газовый алкалоз (усиленное выделение CO_2) и метаболический ацидоз (нарушение диссоциации оксигемоглобина в т.ч. при алкалозе). Такие нарушения могут быть и при высотной болезни.

Таким образом, кислотно-щелочной гомеостаз (один из важнейших компонентов гомеостаза) достаточно долго может быть компенсирован, но при снижении защитных механизмов нарушение pH чаще всего приводит к необратимым изменениям.

Умеренные компенсированные ацидозы протекают без выраженных клинических симптомов и распознаются при определении рН крови и мочи. При углублении ацидоза одним из первых симптомов является усиленное дыхание. Некомпенсированный ацидоз характеризуется нарушениями сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, обусловленного тем, что ацидоз уменьшает интенсивность импульсации альфа- и бета-адренорецепторов сердца, сосудов и кишечника, снижает функциональное и метаболическое действие катехоламинов. Ацидоз приводит к повышению катехоламинов в крови, что в начале дает усиление сердечной деятельности, учащение пульса, повышение АД и МОС, но затем активность адренорецепторов падает и, несмотря на высокое содержание катехоламинов, сердечная деятельность угнетается, АД падает, нарушается ритм сердца (экстрасистолы вплоть до желудочковой дефибриляции).

Тема №14 «Гипоксии»

1. Классификация и характеристика отдельных видов гипоксий.
2. Приспособительные и компенсаторные реакции при гипоксии.
3. Диагностика, терапия и профилактика гипоксий.

Гипоксия (hypoxia) - нарушение окислительных процессов в тканях, возникающее при недостаточном поступлении кислорода или нарушении его утилизации в процессе биологического окисления (кислородная недостаточность, голодание).

В зависимости от этиологического фактора, темпа нарастания и продолжительности гипоксического состояния, степени гипоксии, реактивности организма и т.д. проявление гипоксии может значительно варьировать. Возникающие в организме изменения представляют собой совокупность:

- 1) **непосредственных последствий** воздействия гипоксического фактора,
 - 2) **вторично возникающих нарушений**,
 - 3) развивающихся **компенсаторных и приспособительных** реакций.
- Эти явления находятся в тесной связи и не всегда поддаются четкому разграничению.

Классификация основных типов гипоксий (1979):

1. гипоксическая
2. дыхательная
3. кровяная
4. циркуляторная
5. тканевая
6. гипербарическая
7. гипероксическая
8. гипоксия нагрузки
9. смешанная - сочетание различных видов гипоксий.

Классификация гипоксий по тяжести:

- 1) скрытая (выявляется только при нагрузке),
- 2) компенсированная - тканевой гипоксии в состоянии покоя нет за счет напряжения систем доставки кислорода,
- 3) выраженная - с явлениями декомпенсации (в покое - недостаточность кислорода в тканях),
- 4) некомпенсированная - выраженные нарушения обменных процессов с явлениями отравления,
- 5) терминальная - необратимая.

Классификация по течению: по темпу развития и продолжительности течения:

- а) молниеносная - в течение нескольких десятков секунд,
- б) острая - несколько минут или десятков минут (острая сердечная недостаточность),
- в) подострая - несколько часов,
- г) хроническая - недели, месяцы, годы.

Гипоксическая гипоксия - экзогенный тип развивается при уменьшении барометрического давления O_2 (высотная и горная болезнь) или при снижении парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе. При этом развивается **гипоксемия** (снижается pO_2 в артериальной крови, насыщение гемоглобина (Hb) кислородом (O_2) и общее содержание его в крови. Отрицательное влияние оказывает и **гипокапния**, развивающаяся в связи с компенсаторной гипервентиляцией легких. Гипокапния приводит к ухудшению кровоснабжения мозга и сердца, алкалозу, нарушению баланса электролитов во внутренней среде организма и повышению потребления тканями O_2 .

Дыхательный (легочный) тип гипоксии возникает в результате недостаточности газообмена в легких в связи с альвеолярной гиповентиляцией, нарушениями вентиляционно-перфузионных отношений, или при затруднении диффузии O_2 , нарушения проходимости дыхательных путей, либо расстройства центральной регуляции дыхания.

Уменьшается минутный объем вентиляции, снижается парциальное давление O_2 в альвеолярном воздухе и напряжение O_2 в крови и к гипоксии присоединяется гиперкапния.

Кровяная гипоксия (гемический тип) возникает как следствие уменьшения кислородной емкости крови при анемиях, гидремии и нарушении способности Hb связывать, транспортировать и отдавать тканям O_2 , при отравлении CO, при образовании метгемоглобина (MetHb) и некоторых аномалиях Hb. Для гемической гипоксии характерно сочетание нормального напряжения O_2 в артериальной крови с пониженным его содержанием в тяжелых случаях до 4-5 об%. При образовании карбоксигемоглобин (COHb) и MetHb насыщение оставшегося Hb и диссоциация оксиHb в тканях могут быть затруднены и поэтому напряжение O_2 в тканях и венозной крови оказывается значительно

пониженным при одновременном уменьшении артерио-венозной разницы содержания кислорода.

Циркуляторная гипоксия (сердечно-сосудистый тип) возникает при нарушениях кровообращения, приводящих к недостаточному кровоснабжению органов и тканей при массивной кровопотере, обезвоживании организма, падении сердечно-сосудистой деятельности. Циркуляторная гипоксия **сосудистого** происхождения развивается при чрезмерном увеличении емкости сосудистого русла вследствие рефлекторных и центрогенных нарушений вазомоторной регуляции недостаточности *глюкокортикоидов*, при повышении вязкости крови и наличии других факторов, препятствующих нормальному продвижению крови через капиллярную сеть. Для газового состава крови характерно нормальное напряжение и содержание O_2 в артериальной крови, снижение их в венозной и высокая артерио-венозная разница по O_2 .

Тканевая гипоксия (гистотоксическая) возникает вследствие нарушения способности тканей поглощать O_2 из крови или в связи с уменьшением эффективности биологического окисления из-за резкого уменьшения сопряжения окисления и фосфорилирования из-за угнетения биологического окисления различными ингибиторами, нарушения синтеза ферментов или повреждения мембранных структур клетки, например, отравление *цианидами*, тяжелыми металлами, барбитуратами. При этом напряжение, насыщение и содержание O_2 в артериальной крови может до определенного момента быть нормальными, а в венозной крови значительно превышают нормальные величины. Уменьшение артерио-венозной разницы по O_2 характерно для нарушения тканевого дыхания.

Гипербарическая гипоксия (при лечении кислородом под повышенным давлением). При этом устранение нормальной гипоксической активности периферических хеморецепторов ведет к снижению возбудимости ДЦ и угнетение легочной вентиляции. Это ведет к повышению артериального pCO_2 , вызывающего расширение кровеносных сосудов мозга. Гиперкапния ведет к увеличению минутного объема дыхания и гипервентиляции. В результате pCO_2 в артериальной крови падает, сосуды мозга суживаются и pO_2 в тканях мозга уменьшается. Начальное токсическое действие O_2 на клетку связано с ингибцией дыхательных ферментов и с накоплением перекисей липидов, вызывающих повреждение клеточных структур (особенно SH ферментные группы), изменением метаболизма в цикле трикарбоновых кислот и нарушением синтеза высокоэнергетических фосфатных соединений и образованием свободных радикалов.

Гипероксическая гипоксия (в авиации, при кислородотерапии) - могут быть 2 формы кислородного отравления - легочная и судорожная. Патогенез **легочной** формы связывают с исчезновением "опорной" функции инертного газа, токсическим действием O_2 на эндотелий сосудов легких - повышением их проницаемости, вымыванием сурфактанта, спадением альвеол и развитием ателектаза и отека легких. **Судорожная**

форма связана с резким возбуждением всех отделов ЦНС, особенно ствола мозга + нарушение тканевого дыхания.

Смешанный тип гипоксии - наблюдается весьма часто и представляет сочетание 2-х или более основных типов гипоксии. Часто гипоксический фактор сам по себе влияет на несколько звеньев физиологических систем транспорта и утилизации O_2 . Угарный газ активно вступает в связь с 2-х валентным железом Нb, в повышенных концентрациях оказывает непосредственное токсическое действие на клетки, ингибируя цитохромэнзимную систему; барбитураты подавляют окислительные процессы в тканях и одновременно угнетают ДЦ, вызывая гиповентиляцию.

Изменения обмена веществ раньше всего возникает со стороны углеводного и энергетического обмена. Во всех случаях гипоксии первичным сдвигом является дефицит *макроэргов*. Усиливается *гликолиз*, это приводит к *падению содержания гликогена, нарастанию пирувата и лактата*. Избыток молочной, пировиноградной и других органических кислот способствует развитию метаболического **ацидоза**. Возникает отрицательный азотистый баланс. В результате расстройств липидного обмена развивается **гиперкетонемия**.

Нарушается обмен электролитов и в первую очередь процессы активного перемещения и распределения ионов на биологических мембранах, возрастает количество внеклеточного калия.

Последовательность изменений в клетке: повышение проницаемости клеточной мембраны → нарушение ионного равновесия → набухание митохондрий → стимуляция гликолиза → уменьшение гликогена → подавление синтеза и усиление распада белков → деструкция митохондрий → эргастоплазмы, внутриклеточного сетчатого аппарата → жировая декомпозиция клетки разрушение мембран лизосом → выход гидролитических ферментов - **аутолиз и полный распад клетки**.

Приспособительные и компенсаторные реакции.

При воздействии факторов, вызывающих гипоксию, сразу же включаются реакции, направленные на сохранение *гомеостаза*. Различают реакции, направленные на приспособление к *относительно кратковременной острой* гипоксии (возникают немедленно) и реакции, обеспечивающие приспособление к менее выраженной, но длительно существующей или повторяющейся гипоксии.

Реакции системы дыхания на гипоксию - это увеличение альвеолярной вентиляции за счет углубления и учащения дыхательных экскурсий и мобилизации резервных альвеол. Увеличение вентиляции сопровождается усилением легочного кровотока. Компенсаторная гипервентиляция может вызвать **гипокапнию**, которая в свою очередь компенсируется обменом ионов между плазмой и эритроцитами, усиленным выведением бикарбонатов и основных фосфатов с мочой.

Реакции системы кровообращения выражаются учащением сердечных сокращений, увеличением массы циркулирующей крови за счет опорожнения кровяных депо, увеличения венозного притока, ударного и минутного ОС, скорости кровотока и перераспределения крови в пользу мозга и сердца. При адаптации к длительной гипоксии может происходить образование новых капилляров. В связи с гиперфункцией сердца и изменениями нейро-эндокринной регуляции может наступить гипертрофия миокарда, имеющая компенсаторно-приспособительный характер.

Реакции системы крови проявляются повышением кислородной емкости крови за счет усиленного вымывания эритроцитов из костного мозга и активации эритропоэза за счет усиленного образования эритропоэтических факторов. Большое значение имеют свойства Hb связывать почти нормальное количество O_2 даже при значительном снижении парциального давления O_2 в альвеолярном воздухе и в крови легочных капилляров. Вместе с тем Hb способен отдавать большее количество O_2 даже при умеренном снижении pO_2 в тканевой жидкости. Усилению диссоциации O_2Hb способствует ацидоз.

Тканевые приспособительные механизмы - ограничение функциональной активности органов и тканей, непосредственно не участвующих в обеспечении транспорта O_2 , увеличение сопряженности окисления и фосфорилирования, усиление анаэробного синтеза АТФ за счет активации гликолиза. Увеличивается синтез глюкокортикоидов, которые стабилизируют мембраны лизосом, активируют ферментные системы дыхательной цепи. Увеличивается количество митохондрий на единицу массы клетки.

Принципы диагностики.

Диагностика основывается на признаках поражения головного мозга и динамике неврологических расстройств, данных исследования гемодинамики (АД, ЭКГ, сердечный выброс), газообмена, определения O_2 во вдыхаемом воздухе, содержания газов в альвеолах, диффузии газов через мембрану альвеол; определение транспорта O_2 с кровью; определение pO_2 в крови и тканях, определение КЩР, буферных свойств крови, биохимических показателей (молочная и пировиноградная кислота, сахар и мочевины крови).

Терапия и профилактика.

В связи с тем, что в клинической практике обычно встречаются смешанные формы гипоксии, лечение ее должно быть комплексным, и связанным с причиной гипоксии в каждом конкретном случае.

Во всех случаях гипоксии - дыхательной, кровяной, циркуляторной универсальным приемом является **гипербарическая оксигенация**. Необходимо разорвать порочные круги при ишемиях, сердечной недостаточности. Так при давлении 3 атмосферы в плазме растворяется достаточное количество O_2 (6 объемных %) даже без участия эритроцитов, в

ряде случаев бывает необходимо добавить 3-7 % CO₂ для стимуляции ДЦ, **расширения сосудов мозга и сердца**, предотвращения гипоксии.

При циркуляторной гипоксии назначают сердечные и гипертензионные средства, переливание крови.

При гемическом типе:

- переливают кровь или эритромассу, стимулируют гемопоэз, применяют искусственные переносчики O₂ - субстраты *перфоуглеводов* (*перфторан* - "голубая кровь"),

- удаление продуктов метаболизма - гемосорбция, плазмофорез,
- борьба с осмотическим отеком - растворы с осмотическими веществами,

- при ишемии - антиоксиданты, стабилизаторы мембран, стероидные гормоны,

- введение субстратов, заменяющих функцию цитохромов - метиленовая синь, витамин С,

- повышение энергетического снабжения тканей - *глюкоза*.

Тема №15 «Патофизиология опухолевого роста»

1. Понятие об опухоли и ее влияние на организм.
2. Современное представление о канцерогенезе.
3. Возможные механизмы действия онкобелков.
4. Вирусно-генетическая теория Зильбера.
5. Репарация поврежденной ДНК.
6. Противоопухолевый иммунитет.

Одним из наиболее актуальных, частых и тяжелых проявлений патологии тканевого роста является возникновение опухолей.

Вслед за сердечно-сосудистыми заболеваниями на 2-м месте причиной смертности являются злокачественные новообразования.

Опухоль (лат. tumor, греч. neoplasma) - это типический патологический процесс, главным признаком которого является вызванное действием внешних факторов бесконечное и неконтролируемое организмом размножение клеток с нарушением их способности к дифференцировке и формированию организованных структур, т.е. **местное патологическое разрастание** ткани.

Особенности опухоли:

- 1) атипия органоидного строения,
- 2) способность к бесконечному размножению,
- 3) утрата или уменьшение способности к дифференцировке, часто невозможно установить к какой ткани они принадлежат,
- 4) относительная автономия и независимость от регулирующего влияния организма. Клетки не могут организовать полноценные структуры и плохо взаимодействуют друг с другом,
- 5) опухоль способна к проникающему - инвазивному росту,

б) клетки способны метастазировать - распространяться от первичного очага,

7) есть еще ряд особенностей: а) антигенных свойств, в) обмена веществ, б) химического состава.

Влияние злокачественных опухолей на организм. В основном, это две взаимосвязанные формы системного действия: а) конкуренция с тканями за жизненно важные метаболиты и трофические факторы,

б) отрицательное влияние опухолей на биологические характеристики различных тканей, приводящее к нарушению их дифференцировки и ослаблению регулирующего влияния со стороны организма.

Особенно существенны сдвиги в углеводном обмене. В злокачественных опухолях не обнаруживается глюкоза, она полностью утилизируется. Опухоли способны "насосывать" глюкозу из крови.

Опухолевая ткань является своеобразной ловушкой азота, как алиментарного, так и освобождающегося при распаде белков и нуклеиновых кислот.

Рост опухолей приводит к усиленной мобилизации липидов жировых депо и отсюда - гиперлипидемия. Часть липидов ассимилируется опухолью для образования мембран пролиферирующими опухолевыми клетками. В основном, мобилизацию липидов считают как компенсаторную реакцию на гипогликемическое влияние опухоли, позволяющую тканям при недостатке глюкозы использовать окисление жирных кислот, как дополнительный источник энергии.

При опухолях отмечены нарушения биологических характеристик различных тканей. Накапливаются ненасыщенные жирные кислоты, которые являются эффективными разобщителями фосфорилирования, снижается уровень иммунореактивного инсулина в сыворотке крови, нарушается зависимость между продукцией гормонов передней доли гипофиза и гормонами других желез внутренней секреции, повышен порог чувствительности гипоталамо - гипофизарной системы, регулирующей уровень адреналостероидов.

Современные представления о **двухстадийной модели канцерогенеза** можно суммировать следующим образом:

1) воздействия одного инициатора (initiator от initiare - начинать, фактор, которому принадлежит почин в новом деле, первый шаг) или одного промотора (промотор - promovere - продвигать - активатор, катализа) недостаточно для индукции опухоли,

2) действие инициатора и промотора не перекрываются во времени,

3) частота опухолей увеличивается только в том случае, если промотор действует после инициатора, а не наоборот,

4) интервал между воздействием инициатора и промотора не влияет на частоту опухолей,

5) частота опухолей зависит лишь от дозы инициатора.

В течение **I стадии** канцерогенеза (**инициации**) происходят необратимые нарушения генотипа нормальной клетки и она переходит в предрасположенное к трансформации состояние (латентная клетка). Канцероген или его активный метаболит взаимодействует с нуклеиновыми кислотами (ДНК и РНК) и белками клетки. Повреждения клетки могут иметь генетический и эпигенетический характер. **Генетические повреждения** выражаются: 1) генными мутациями (амплификация генов, реаранжировка, нарушение метилирования ДНК, активирование протоонкогенов) и 2) изменением числа хромосом.

II фаза канцерогенеза - **промоция**, в отличие от стадии инициации, обратима на раннем этапе процесса. В течение промоции инициированная в результате изменений генов клетка приобретает фенотипические свойства трансформированной клетки - (**эпигенетический механизм**). Однако для возникновения опухоли необходимо длительное и относительно непрерывное воздействие промоторов, оказывающих на клетки различное влияние: они влияют на клеточную дифференцировку и блокируют межклеточные связи, способствуют образованию свободных радикалов, индукции обмена сестринских хроматид, стимулируют экспрессию (силу проявления) ДНК -провирусов и некоторых ретровирусов, имеющих ревертазу (обратную транскриптазу, синтезирующую ДНК на матрице РНК, т.е. идет обратный поток информации от РНК к ДНК). Клинические наблюдения свидетельствуют, что канцерогенез у человека представляет собой многостадийный процесс, что рак развивается из единичной клетки, которая в процессе малигнизации проходит ряд стадий. Влияние экзогенных канцерогенных агентов модифицирует скорость, с которой клетка переходит из одной стадии в другую.

Следствием мутаций, расположенных в кодирующих или регуляторных участках генома клетки - мишени, может явиться искажение функции отдельных кодонов генов, что вызовет существенное изменение аминокислотных последовательностей белков, их структуры и функции. Самыми существенными в отношении инициации канцерогенеза являются мутации в определенных кодонах локусов протоонкогенов, так как это может вызвать их функционирование в качестве **онкогенов**. Экспрессия онкогенов приводит к появлению онкобелков, специфично взаимодействующих с внутриклеточными мишенями. Это вызывает запуск каскада молекулярных процессов, приводящих к злокачественной трансформации клеток. Мишенями действия онкобелков могут быть с одной стороны, рецепторы клеточных мембран, эффекторы митогенных сигналов, а так же ядерные белки, регулирующие транскрипцию клеточной ДНК. С другой стороны, онкобелки сами могут имитировать митогенный сигнал, обеспечивая инициированной клетке автономное деление без участия факторов роста (ФР). Процесс превращения нормальной клетки в раковую многостадийен как на молекулярном уровне, так и на уровне фенотипа клетки. Этот процесс контролируется не одним, а целым каскадом онкогенов, действующих кооперативно. Очевидно, кооперация функций

онкобелков и позволяет популяции трансформированных клеток противостоять защитным системам организма, что ведет к последующим росту и прогрессии новообразований.

Автономность роста малигнизированных клеток от внеклеточных влияний ФР обусловлена постоянной экспрессией некоторых протоонкогенов или онкогенов. Продукт их экспрессии - онкобелки перенимают функцию внеклеточных факторов и сами по себе являются ФР, или рецепторами, передающими экстраклеточные регуляторные сигналы. Онкобелки контролируют или принимают участие в важных процессах жизнедеятельности клеток и организма в целом. Функции протоонкогенов настолько важны, что количественные или структурные аномалии в них приводят к серьезным последствиям в росте и дифференцировке стволовых клеток организма.

Активация протоонкогенов и превращение их в онкогены может происходить различными путями, одним из них может быть гипометилирование ДНК (снижение уровня 5 - метилцитозина), что в норме происходит с возрастом. Таким образом, если "старая ДНК" уже гипометилирована, то для преодоления регуляторного порога могут потребоваться меньшие мутации, вызывающие гипометилирование.

В настоящее время в качестве ведущего, центрального элемента трансформации наибольшее распространение получила концепция "**аутокринной активации**" пролиферации клеток. Возможный механизм туморогенного действия онкогенов заключается в том, что неадекватное появление онкобелка, при наличии рецептора на клеточной мембране или внутри клетки, приводит к аномальной стимуляции роста клеток собственным фактором роста. Следствием же аномальной пролиферации является трансформация клеток, которая при наличии других соответствующих с этим онкобелком факторов приводит к малигнизации.

Канцерогенные агенты оказывают не только непосредственное воздействие на клетку, вызывая в ней стойкое изменение генотипа, но и опосредованное, создавая в организме условия, благоприятствующие ее выживанию. Еще до появления обнаруживаемой опухоли, в первые часы и дни после воздействия канцерогена в организме развиваются глубокие сдвиги, обеспечивающие энергетические и пластические потребности превращения инициированной клетки в злокачественную опухоль: это нарушения углеводного и жирового обмена, изменения биогенных аминов в гипоталамусе, сказывающиеся на гормональной регуляции пролиферации, изменения иммунитета.

Каков механизм действия вируса? Согласно **вирусо-генетической** теории Зильбера, вирус имеет ведущую роль в возникновении опухолей, а химические и физические факторы выполняют лишь роль условий, способствующих опухолеродному действию вируса, как бы расшатывая наследственность и подготавливая мутации. Ведь только вирус способен вызвать превращение здоровых клеток в опухолевые в культуре ткани.

Считают, что вирус - это новый ген, и, внедряясь в клетку, он приносит новую информацию, нарушающую дифференцировку клетки и ее созревание, т.е. меняет в клетке белковый обмен.

Активация вируса, возбуждение его нуклеиновых кислот ведет к тому, что они объединяются с генетическим аппаратом клетки, создавая в ней новые генетические свойства - это интеграция вируса.

Однако контакт организма с безусловно канцерогенными агентами и повреждения, производимые ими в геноме, далеко не всегда приводят к возникновению злокачественных образований. *Клетка обладает сложной системой репарации (восстановления) повреждений ДНК*, вызываемых самыми разнообразными агентами, в том числе и канцерогенами. Очевидно, эффективное функционирование этой системы и обеспечивает возможность сохранения нормального генотипа клетки, несмотря на постоянное действие канцерогенных факторов.

Важным этапом репарации ДНК является их вырезание - **эксцизия**. Ферменты, производящие эксцизию, подразделяются на две основные группы: гликозилазы, разрезающие связь измененного основания с дезоксирибозой, и нуклеазы, которые разрезают цепь ДНК путем расщепления фосфодиэстеразной связи, примыкающей к поврежденному участку. После этого экзонуклеазы вырезают измененный участок. В последующем ДНК-полимеразы заполняют разрыв ДНК соответствующим дезоксинуклеотидом и целостность фосфатной цепи ДНК восстанавливает полинуклеотидлигаза.

Противоопухолевый иммунитет. Зильбером и его учениками показано, что в опухолевой клетке имеется особый белок, обладающий:

- 1) специфическими антигенными свойствами и что
- 2) эти свойства отсутствуют в здоровых тканях.

Считают, что в ответ на действие этих антигенов в процессе роста опухоли в организме могут возникать истинные антитела. Показано, что сама опухоль обладает иммунодепрессивным действием, резко тормозит иммуногенез, подавляет фагоцитоз, подавляет способность сыворотки растворять раковые клетки. Вот почему те воздействия, которые подавляют иммунитет - способствуют возникновению рака и наоборот.

Развитие опухоли из инициированной, а затем трансформированной клетки происходит на фоне весьма интенсивного и жесткого контроля системы противоопухолевой защиты. В этой системе наряду с другими факторами важное место занимают иммунный надзор (специфический противоопухолевый эффект) и естественная резистентность. В реализации стадии **промоции** и прогрессии канцерогенеза большая роль принадлежит нейроэндокринной системе, осуществляющей регуляцию пролиферации опухолевых клеток и метаболическое обеспечение их роста.

Однако еще в 60 годы высказывалось предположение, что иммунный надзор вряд ли является единственным механизмом защиты организма от

потенциально злокачественных клеток. Большинство спонтанных опухолей не содержит строго специфических опухолевых антигенов. В настоящее время ведущее значение в иммунном распознавании и отторжении злокачественных клеток придают **системе неспецифической противоопухолевой резистентности**.

Особенностями этой системы защиты организма от опухолей, в отличие от специфического противоопухолевого иммунитета, являются:

- 1) иммунный неспецифический характер распознавания опухолевых клеток,
- 2) готовность к немедленной реакции, не требующей предварительной иммунизации ("спонтанная" цитотоксичность),
- 3) способность к неспецифической активации,
- 4) отсутствие "иммунной" памяти.

В реакцию системы естественной резистентности к опухолевым клеткам вовлекаются главным образом активированные макрофаги, естественные киллеры, естественные цитостатические клетки, нейтрофилы, естественные антитела, и ряд гуморальных факторов (в т.ч. фактор некроза опухоли, интерферон, интерлейкины, продуцируемые Т-лимфоцитами). Важно отметить, что при нормальном функционировании систем специфического и неспецифического противоопухолевого иммунитета вероятность выживания единичных трансформированных клеток *in vivo* весьма невысока. Она повышается при некоторых врожденных иммунодефицитных заболеваниях, связанных с нарушением функции эффекторов естественной резистентности, воздействием иммунодепрессивных средств и при старении.

Тема №16 «Патофизиология наследственных болезней»

1. Актуальность проблемы учения о наследственности.
2. Механизмы передачи наследственных признаков.
3. Методы изучения наследственных болезней.
4. Основные виды наследственных болезней человека.

Наследственность - это присущее всем организмам свойство обеспечивать в ряде поколений преемственность одинаковых признаков и особенностей развития - морфологической, физиологической и биохимической организации живых существ, характера их индивидуального развития (онтогенеза).

Классификация наследственных болезней: **доминантные и рецессивные; спонтанные и индуцированные**.

Спонтанные мутации - не ясна причина, но оказывает влияние радиационный фон, химические мутагены, ошибки репликации в структуре ДНК. Но спонтанный мутагенез уравнивается способностью организма к выведению (элиминации) этих структур сохраняется равновесие, но с возрастом мутагенез нарастает.

Индукцированный мутагенез - при внешнем воздействии элиминации, как защиты, уже недостаточно.

В настоящее время актуальность учения о наследственности все больше возрастает, поскольку постоянно выдвигаются на повестку дня *социальные проблемы генетики* человека:

а) развивается генная инженерия, получение наиболее полноценного поколения,

б) философские взгляды на основы наследственности используются буржуазными идеологами для объяснения различных философских направлений,

в) успехи борьбы со злокачественными опухолями тесно связаны с успехами в области генетики,

г) успехи в области генетики открывают перспективы в области освоения космического пространства,

д) все более актуальной становится проблема профилактики и лечения наследственных заболеваний, число которых непрерывно увеличивается.

Частота наследственных заболеваний увеличилась по следующим причинам:

1. Резко снизилась (в 10-12 раз) детская смертность, что ведет к выявлению мутантов (лиц с наследственной патологией) в более позднем возрасте.

2. Резко увеличилась продолжительность жизни больных людей (например, раньше при сахарном диабете женщины умирали, а сейчас живут и рожают детей, больных диабетом).

Методы изучения наследственных болезней:

1. **Генеалогический** - изучение родословных семей в ряде поколений.

2. **Близнецовый**. Близнецы бывают похожие, монозиготные, идентичные, одинаковые - **конкордантные**, даже линии на коже ладони расположены однотипно, а есть и непохожие, неодинаковые, **дискордантные** - дизиготные. Установлено, что у истинных конкордантных близнецов чаще бывает одна и та же патология, поскольку они развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки путем ее расщепления. Иногда это расщепление бывает неполным и, хотя развиваются два самостоятельных организма (2 человека), но они могут быть соединены между собой.

3. **Географический и популяционно-статистический**.

4. **Кариологические исследования половой принадлежности клеток организма** - эпителия, лейкоцитов.

5. Исследование генетики соматических клеток при их скрещивании при культивировании в питательной среде *in vitro* - **получение гибридом** опухолевых и плазматических клеток -наработка антител.

6. **Иммунологические исследования** - патология генов, ответственных за выработку определенных факторов - предсказание риска отторжения пересаженных тканей.

7. **Иммуногематологические исследования** - определение групп крови.

8. **Биохимические исследования** - определение ферментов или их продуктов.

Чрезвычайно важна **ранняя диагностика**. Сейчас применяют **скрининг-тесты** - экспресс-диагностика. Вводится положение о том, чтобы у всех родившихся была исследована кровь на фенилкетонурию, галактоземию и др. Механизм передачи **энзимопатий** - **рецессивный**, т.е. папа и мама могут быть здоровы, а ребенок может быть болен. При подозрении во время беременности делается **амниоцитодиагностика** (исследования амниотической жидкости в 12-16 недель беременности) и при угрозе заболевания - прерывание.

Виды мутаций:

1. **Хромосомные aberrации** : а) делеция - утрата хромосом, б) дубликация - удлинение хромосомы за счет повторения сегмента, в) транслокация - перенос части хромосомы на другую, г) инверсия - перевертывание сегментов хромосомы. Такие дети погибают.

Доминантные болезни: синдактилия - сращение пальцев, брахидактилия - укорочение пальцев, полидактилия - многопалость, ахондроплазия - укорочение рук и ног, нарушение роста хрящей длинных трубчатых костей (а голова и туловище нормальные).

Рецессивные болезни (частая причина кровные браки. Могут быть изоляты по 1 признаку: имущественному, классовому, религиозному, кастовому, сословному, профессиональному, образовательному.

Наследственные болезни по рецессивному типу:

1) связанные с полом - гемофилия, дальтонизм, всего 60 заболеваний.

2) не связанные с полом - носители генов аутосомы - аутосомные болезни: заячья губа, волчья пасть, микроцефалия, ихтиоз (кожа как рыба чешуя), нарушения аминокислотного обмена - альбинизм, фенилкетонурия.

Проявление болезни зависит от свойств генов:

1) пенетрантность (частота проявления патологического признака),

2) плейотропия - влияние гена на многие другие признаки организма,

3) экспрессивность - интенсивность проявления признака может быть - усилена или ослаблена.

Хромосомные болезни - или аномалии - нарушение нормального распределения при редукционном делении XX хромосом женщины.

Патология половых хромосом: 4 типа хромосомных болезней:

XXY - синдром Клейнфельтера - мужской пол, высокий рост, астеничное телосложение, длинные ноги, инертность, часто умственная отсталость, снижение сперматогенеза, бесплодие. Это хроматинположительные мужчины с половым хроматином в эпителии, лейкоцитах (у здоровых его нет).

X - синдром Шершевского-Тернера-Бонневи-Ульриха - женщина низкорослая 125-140 см., инфантилизм, аменорея, бесплодие, отсутствие вторичных половых признаков, хроматинотрицательные.

XXX - синдром трисомии впервые описан у женщины с наличием двух телец полового хроматина, проявляется гипофункцией яичников, часто бесплодием, умственной отсталостью.

Y - не жизнеспособен, т.к. нет X-хромосомы. Моносомия по X-признаку.

Нарушение хромосомного комплекта аутосом у человека описаны в виде **трисомии** по 21 паре, 13-15, 17, 18 и 22. Трисомия по 21 паре хромосом - **болезнь Дауна** - одинаково часто встречается у мужчин и женщин. В соматических клетках у детей 47 хромосом, это разновидность детской олигофрении. Она проявляется: умственная отсталость, малый размер черепа, плоский затылок, микробрахицефалия (дети одной матери), косое расположение глаз, отсталость в росте, короткие конечности, недоразвитие половых органов. Нерасхождение 21 пары и возникновение болезни Дауна:

а) поздняя беременность (19 лет - 0,04%, 45-49 лет-2,17%=более чем в 50 раз),

б) условия жизни (у женщин в концлагерях - 0,9% (обычно 0,15-0,2%), чаще в городе-0,16%, на селе 0,12%).

Нерасхождение других аутосом - может быть моносомичные и трисомичные, всего 44 аномальных наследственных конституционных типа.

Может быть одновременно ХХУ Клейнфельтера и +21 пара Дауна. Интересно, что трисомия всего хромосомного комплекта дает менее резкие отклонения.

Нерасхождение может быть при делениях, дроблениях и закладке признаков.

Трисомия 13 пары ведет к возникновению **синдрома Патау** (это сублетальная аномалия) - микроцефалия, пороки сердца в 100%, дети живут около 100 дней.

Трисомия 18 пары **синдром Эдвардса** (так же сублетальная аномалия, живут от 2 до 10 месяцев, характерна микроцефалия, пороки развития полости рта, идиотизм, пороки сердца.

Уровни проявлений наследственных мутаций :

- 1) морфологический - волчья пасть, пороки сердца, многопалость,
- 2) физиологический - гипертония, диабет, гемофилия, дальтонизм, опухоли,
- 3) биохимический (энзимопатии) - нарушение обмена веществ, галактоземия, алкаптонурия, фенилкетонурия.

Принципы диагностики:

1. Исследование кариотипа - брать клетки из амниотической жидкости.
2. Массовые биохимические исследования - скрининг на выявление *фенилкетонурии, муковисцидоза*.
3. Экспресс-анализ мочи и кала.
4. Массовые скрининг-иммунологические исследования.
5. Генетические исследования в культуре клеток.

Признаки наследственной патологии:

1. Затяжные заболевания и отсутствие эффекта от терапии.
2. Наличие врожденной патологии.

3. Генеалогические исследования.

Лечение - для некоторых обменных заболеваний диета, замещение недостающих факторов, подсадка генов, отвечающих за выработку необходимых ферментов.

Пути профилактики:

1. Ранняя диагностика и лечение (исключение пищи фенилаланила, галактозы).

2. Профилактика:

а) на фенотипическом уровне атеросклероза, гипертонии, подагры,

б) на генотипическом - изучение родословных, консультации по поводу риска иметь ребенка с дефектом.

Принципы патогенетической терапии наследственных болезней. Главной задачей является фенотипическая коррекция, которая, несмотря на сохранение мутантного генотипа, позволила бы вести комфортабельный и здоровый образ жизни.

- 1) диетическое ограничение субстрата,
- 2) возмещение дефицита конечного продукта,
- 3) истощение накапливающихся веществ (холестерина, цистина, меди, железа, мочевой кислоты фармакологическими средствами),
- 4) усиление активности ферментов,
- 5) замещение мутантного белка,
- 6) трансплантация органов,
- 7) хирургическое вмешательство,
- 8) коррекция гормонального дисбаланса,
- 9) гензамещающая терапия.

Часть II. Частная патофизиология.

Тема № 17 «Патофизиология массы крови. Анемии» Часть 1.

Кровь (sanguis) - внутренняя среда организма, обеспечивающая гомеостаз, наиболее рано и чутко реагирует на повреждение тканей. Кровь - зеркало гомеостаза и исследование крови обязательно для любого больного, показатели сдвигов крови обладают наибольшей информативностью и играют большую роль в диагностике и прогнозе течения заболеваний.

Разделы:

- патофизиология массы крови,
- патофизиология эритроцитов (анемии, эритроцитозы),
- патофизиология лейкоцитов (лейкоцитозы и лейкопении),
- опухолевые заболевания системы крови - лейкозы,
- физико-химические изменения крови - свертывающей системы крови - гемостаза.

Патофизиология массы крови. В норме у человека 4-5 л. С учетом изменения гематокрита - соотношения объема форменных элементов крови

(у мужчин 45%, у женщин 42%) к объему плазмы выделяют 3 варианта изменений **объема крови (ОК)**:

1. **гиповолемия** (уменьшение) - при потере крови, сгущение крови;
2. **гиперволемия** (увеличение) - введение жидкости, увеличение производства эритроцитов;
3. **объем крови не изменен**, но изменен гематокрит

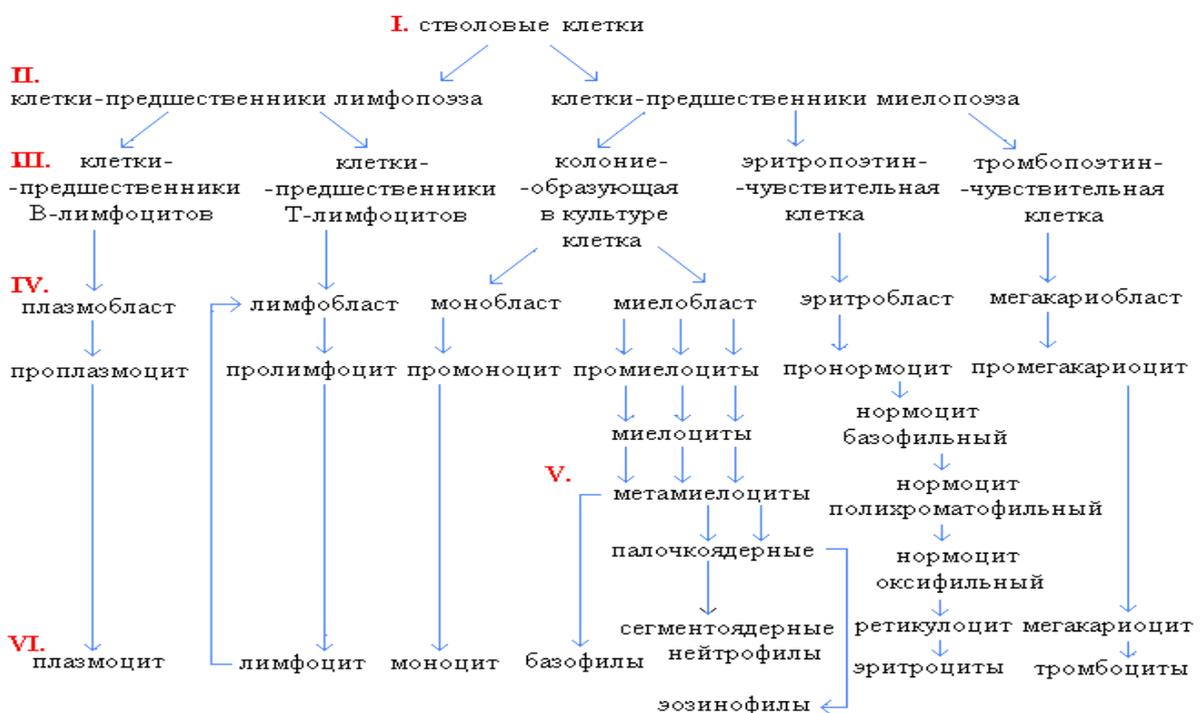
Все три вида изменений ОК по содержанию форменных элементов крови могут быть:

- а) **олигоцитемические**,
- б) **нормоцитемические**,
- в) **полицитемические**.

Патофизиология эритроцитов. Анемии - это состояния, характеризующиеся уменьшением количества эритроцитов, или гемоглобина, или эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови. Наиболее важно для больного - уменьшение гемоглобина (Hb).

В среднем у мужчин **Hb** = 150 г/л, у женщин – 140 г/л, снижение у мужчин Hb < 140 г/л, у женщин < 130 г/л означает анемию.

Схема кроветворения (haemopoësis) (по А.И.Воробьеву и И.Л.Черткову):



I. Класс полипотентных клеток-предшественников;

II. Класс частично детерминированных полипотентных клеток-предшественников;

III. Класс унипотентных клеток-предшественников;

I, II, III классы – морфологически недифференцируемые;

IV. Класс морфологически распознаваемых пролиферирующих клеток;

V. Класс созревающих клеток;

VI. Класс зрелых клеток.

Содержание эритроцитов у мужчин в среднем $4.5-5.0 \cdot 10^{12}/л$, у женщин – $4.0-4.5 \cdot 10^{12}/л$. Соотношение Hb в 1 эритроците именуется **цветовым показателем (ЦП)** = количество гемоглобина, деленное на количество эритроцитов = 30 YU (это абсолютная величина), а при делении на 33 YU (должное содержание Hb в 1 эритроците) = 0.9 относительная величина. Норма 0.9-1.0.

Качественные изменения эритроцитов:

Показатели повреждения эритроцитов и нарушения их функции или патологические формы:

1. изменение окраски - означает нарушение содержания Hb. При окраске по Романовскому-Гимзе на предварительно фиксированный метиловым спиртом (3 мин.) или смесью Никифорова (15 мин.) мазок крови на предметном стекле наносится краска (щелочная Азур II - окрашивает кислые структуры - ядро и кислая краска Эозин - окрашивает щелочные структуры - Hb) на 15 мин., затем смыть водой, высушить и исследовать под микроскопом с иммерсионным увеличением.

а) гипохромия – эритроциты бледные с просветлением в центре (кольцевидные),

б) гиперхромия - из-за шарообразной формы или при мегалобластической анемии.

в) анизохромия - мишенефильные эритроциты.

Окраска протоплазмы эритроцитов по Романовскому-Гимзе может быть:

а) базофильная - нет Hb,

б) оксифильная - накопился Hb,

в) промежуточная - полихроматофильная.

2. размеры в среднем 7.5 (7.0-8.0) мкм - может быть микроцитоз - меньше 6.8 и макроцитоз - больше 8 мкм - мегалоциты. Большая вариабельность размеров – анизоцитоз.

3. изменение формы - пойкилоцитоз (чаще грушевидной формы или сфероцитоз).

4. появление ядерных форм эритроцитов - нормобласты и эритробласты (предшественники нормальных эритроцитов, могут быть мегалобласты.

5. патологические включения в эритроцитах - базофильная зернистость, тельца Жолли (остатки ядра), кольца Кабо (остатки ядерной оболочки).

Схема тяжести повреждения эритроцитов при анемии:

1. анизоцитоз;

2. гипохромия;

3. пойкилоцитоз;

4. патологические включения в эритроцитах;

5. ядерные формы эритроцитов в периферической крови.

Показатели регенерации эритроцитов. Регенерация эритроцитов - защитная реакция системы эритрона на уровне целого организма при анемиях в форме усиленного воспроизводства в костном мозгу полноценных эритроцитов. Показатели:

1. Содержание молодых безъядерных форм эритроцитов в периферической крови - **ретикулоцитов** (при суправитальной - прижизненной окраске) или полихроматофилов.

Количество полихроматофилов в крови отражает степень регенерации эритроцитов в КМ = 1%, они созревают за сутки, но считать их трудно из-за множества оттенков и поэтому для выявления молодых форм эритроцитов применяют **суправитальную** - прижизненную окраску: мазок крови без предварительной фиксации красят щелочной краской Азур-1, 2, или 1% метиленовой синью в течение 15 мин. Выявляется синеватая зернистость: чем больше ретикулоцитов, тем выше степень регенерации эритроцитов в КМ и соответственно отсутствие ретикулоцитов говорит о подавлении регенерации.

2. Более точная и информативная оценка **эритропоэза** по состоянию **костного мозга (КМ)**.

а) В норме в КМ соотношение эритроциты/лейкоциты = 1/4, а при усилении регенерации эритроцитов может быть сдвиг 1/2; 1/1; 2/1; 3/1.

Показатель полноценности эффективного гемопоэза - обнаружение в КМ преимущественно оксифильных нормобластов и сам мазок розовый - "**красный костный мозг**".

б) Увеличение ядерных форм эритроцитов (усиленное размножение ядерных форм эритроцитов, но протоплазма не созревает → больше базофильных нормобластов - "**синий костный мозг**".

в) Показатели подавления эритропоэза - отсутствие в КМ ядерных форм эритроцитов, есть только лейкоциты - **апластическое состояние КМ**.

Тема №18 «Анемии» Часть 2.

Анемии (anaemiae) - это состояния, характеризующиеся уменьшением количества эритроцитов, или гемоглобина, или эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови.

Классификация анемий:

1. При сравнительной оценке снижения количества эритроцитов и количества Hb основным тестом является цветовой показатель (ЦП) - среднее содержание Hb в одном эритроците. По этому признаку различают следующие виды анемий:

а) Нормохромная А. - с нормальным (0.9-1.0) цветовым показателем. Этот вариант анемии свидетельствует о пропорциональном, равномерном снижении Hb и эритроцитов в единице объема крови.

б) Гипохромная анемия - со снижением (менее 0.9) ЦП. Этот вид анемии свидетельствует о том, что количество Hb снижено в большей степени, чем эритроцитов

в) Гиперхромная анемия - с повышением (более 1.0) ЦП. Этот вид анемии встречается в тех случаях, когда общее количество эритроцитов снижено в большей степени, чем общее количество Hb.

2. По регенераторной способности костного мозга:

- а) регенераторные;
- б) гиперрегенераторные;
- в) гипорегенераторные;
- г) арегенераторные.

3. По размеру клеточных элементов (эритроцитов) анемии бывают:

- а) нормоцитарные;
- б) макроцитарные;
- в) микроцитарные.

4. По типу кроветворения анемии подразделяют на:

- а) анемии с эритробластическим типом кроветворения (нормобластическая);
- б) анемии с мегалобластическим типом кроветворения (мегалобластическая).

5. По этиологии и патогенезу различают следующие группы анемий:

- а) анемии вследствие кровопотерь – постгеморрагические;
- б) анемии вследствие повышенного кроворазрушения – гемолитические;
- в) анемии вследствие нарушения кровообразования - В₁₂-дефицитная и фолиеводефицитная анемии, железодефицитная анемия.

Этиология, патогенез и картина крови отдельных видов анемий:

Постгеморрагические анемии могут быть острыми и хроническими.

Острая постгеморрагическая анемия возникает после одномоментной, быстрой массивной кровопотери. Такая ситуация возникает при ранении крупных сосудов, кровотечениях из внутренних органов. Стадии **острой постгеморрагической** анемии:

1) В первое время после острой кровопотери в крови наблюдается относительно равномерное уменьшение количества эритроцитов и Hb, цветовой показатель (ЦП) в пределах нормы (нормохромная анемия).

2) Через 2-3 дня после кровопотери количество эритроцитов немного уменьшается за счет поступления тканевой жидкости в сосуды (относительная эритропения) и разрушение эритроцитов в клетках системы мононуклеарных фагоцитов (абсолютная эритропения).

3) На 4-5 день усиливается эритропоэз за счет возросшей при гипоксии выработки эритропоэтина. В крови увеличивается количество полихроматофильных эритроцитов, ретикулоцитов, появляются нормобласты (регенераторная анемия), ЦП снижается (гипохромная анемия), т.к. ускоренная регенерация опережает созревание клеток, которые не успевают потерять признаки своей незрелости (ядро, гранулы) и насытиться Hb. Кроме того острая кровопотеря приведет к дефициту железа и снижению синтеза гема.

Хронические постгеморрагические анемии возникают при небольших по объему, но частых и длительных кровотечениях (при язвенной болезни желудка, геморрое, гиперполименорее и т.д.), при нарушении гемостаза (геморрагический диатез). К этой категории анемии относится также анкилостомная анемия, развивающаяся при инвазии паразитами из класса нематод. Паразит прикрепляется к стенке тонкой кишки и питается кровью хозяина. Это вызывает травматизацию кишечной стенки и кровотечение.

Картина крови. Основным гематологическим признаком хронической постгеморрагической анемии является сильная гипохромия эритроцитов, которая свидетельствует о резком снижении синтеза Hb из-за дефицита железа. Хронические потери крови приводят к истощению депо железа, поэтому хронические постгеморрагические анемии всегда железодефицитные. Для такой анемии характерен микроцитоз. При угнетении кроветворения эта анемия может быть гипо- и арегенераторной.

Гемолитические анемии - характеризуются преобладанием процессов разрушения эритроцитов над процессом их образования. Усиление распада эритроцитов может быть обусловлено приобретенными или наследственными изменениями метаболизма и структуры мембраны, стромы эритроцитов или молекул Hb; повреждающим действием физических, химических, биологических гемолитических факторов на мембрану эритроцитов; замедлением движения эритроцитов в межсинусовых пространствах селезенки, что способствует их разрушению макрофагами; усилением активности макрофагов.

Гемолитические анемии:

● **Наследственные:**

1. Эритроцитопатии:

а) нарушение структуры оболочки с изменением формы (наследственный микросфероцитоз или А.Минковского-Шоффара, наследственный овалоцитоз);

б) энзимопатии – дефицит ферментов пентозо-фосфатного цикла, гликолиза и др. (глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа А).

2. Гемоглобинопатии:

а) наследственный дефект синтеза цепей глобина (d- и b-талассемия);

б) наследственный дефект первичной структуры глобина (серповидноклеточная анемия).

● **Приобретенная:**

а) токсическая (гемолитические яды: соединения мышьяка, свинца; токсины возбудителей инфекций: гемолитический стрептококк, анаэробный малярийный плазмодий);

б) иммунная (переливание несовместимой крови, Rh-несовместимость матери и плода; образование аутоантител против собственных эритроцитов при изменении их антигенных свойств под влиянием лекарств, вирусов);

в) механическая (механическое повреждение эритроцитов при протезировании сосудов, клапанов);

г) приобретенная мембранопатия (соматическая мутация под действием вирусов, лекарств с образованием патологической популяции эритроцитов, у которых нарушена структура мембраны).

Рассмотрим одну из форм наследственной гемолитической анемии - наследственный микросфероцитоз или болезнь Минковского-Шоффара. Неполноценность эритроцитов при болезни Минковского-Шоффара обусловлена генной недостаточностью синтеза АТФ, необходимого для поддержания двояковыпуклой формы эритроцитов. Между уровнем энергетического обмена эритроцитов и их формой существует тесная связь, определяемая концентрацией в них АТФ. При падении содержания АТФ ниже 10% от нормы эритроциты теряют ионы калия, в них поступает избыточное количество ионов Na и воды. При этом эритроциты теряют ионы калия, изменяют свою форму и превращаются в сфероциты. Кроме того, понижается их осмотическая резистентность, что связано с уменьшением содержания в мембране актомиозиноподобного белка, падением количества фосфолипидов и холестерина.

Картина крови при наследственных гемолитических анемиях. Отмечается усиленная регенерация эритроцитарного ростка, но эритропоэз часто может быть не эффективным (когда в костном мозге разрушаются ядерные формы эритроцитов). При частых гемолитических кризисах может быть регенераторная анемия. В мазке крови, наряду с регенеративными формами (высокий ретикулоцитоз, полихроматофилия, единичные ядерные формы эритроцитов), находится дегенеративно измененные клетки (например, микросфероциты при болезни Минковского-Шоффара).

Картина крови при приобретенных гемолитических анемиях. Приобретенная гемолитическая анемия может быть по типу кроветворения нормобластической, по регенераторной способности костного мозга - регенераторный, по ЦП - нормо - или гипохромной.

Степень уменьшения количества эритроцитов и гемоглобина зависит от интенсивности гемолиза. В мазке крови обнаруживают клетки физиологической регенерации и дегенеративно измененные эритроциты (пойкилоцитоз, анизоцитоз). Появление большого количества эритробластов и нормобластов характерно для гемолитической болезни новорожденных.

Анемии вследствие нарушения кроветворения.

В₁₂-дефицитная и фолиеводефицитная анемия - это анемии связанные с нарушением синтеза нуклеиновых кислот и заменой нормобластического типа кроветворения мегалобластическим из-за недостатка в организме витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Этиология.

1. Недостаток витамина в пище.
2. Неусвоение витамина В₁₂ в желудке, что может быть связано с нарушением функции фундального отдела желудка, который вырабатывает

гастромукопротеин (витамин В₁₂ усваивается в комплексе с гастромукопротеином). Нарушение функции обкладочных клеток вызывается воздействием на них аутоантител (пернициозная анемия или Аддисона-Бирмера или злокачественное малокровие). Кроме того, подобное состояние может возникнуть после резекции желудка.

3. Неусвоение витамина В₁₂ в кишечнике (при резекции тонкой кишки, опухоли, спру, дифиллоботриозе, алкоголизме).

4. Повышенное расходование витаминов при беременности.

5. Нарушение депонирования витаминов в печени при ее диффузном поражении.

Патогенез. Дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, участвующих в образовании тимина, входящего в состав ДНК, снижает скорость ее образования. Замедление репликации ДНК прежде всего заметно в тканях, где в норме деление клеток происходит наиболее часто - в клетках крови и эпителия желудочно-кишечного тракта. Нарушение клеточного деления приводит к формированию крупных клеток крови: мегалоцитов, мегалобластов, гигантских мегакариоцитов. Созревание мегалобластов до мегалоцитов сопровождается нарушением энуклеации (об этом свидетельствуют появление в мегалоцитах телец Жолли (остатки ядра) и колец Кебота (остатки ядерной обложки)). Наличие большого количества мегалобластов и мегалоцитов, насыщенных гемоглобином, обуславливает гиперхромную (ЦП>1.0).

Обычное физиологическое слущивание эпителия ЖКТ из-за нарушения клеточного деления не восстанавливается. Поэтому развиваются атрофически-воспалительные процессы в эпителии всего ЖКТ. При этом всасывание витаминов еще более нарушается.

В результате недостатка витамина В₁₂ в организме накапливается метилмалоновая кислота, которая токсична для нервных клеток. Кроме того, при дефиците витамина В₁₂ в нервных волокнах синтезируются жирные кислоты с измененной структурой, что отражается на образовании миелина и приводит к повреждению аксона. Развивается дегенерация задних и боковых столбов спинного мозга (фуникулярный миелоз), поражаются черепно-мозговые и периферические нервы.

Картина крови. В₁₂-дефицитная и фолиеводефицитная анемия - это анемии мегалобластические, гиперхромные, макроцитарные. В мазке крови появляются мегалоциты - клетки патологической регенерации костного мозга и мегалобласты (крупные клетки с базофильной, полихроматофильной или оксифильной цитоплазмой, для которой характерна ранняя гемоглобинизация). В крови встречается много дегенеративно измененных эритроцитов: пойкилоцитоз, анизоцитоз с микроцитозом, гиперхромия, мегалоциты с патологическими включениями. Уменьшается количество клеток физиологической регенерации (ретикулоциты, полихроматофилы), т.к. в костном мозге наблюдается раздражение эритроцитарного ростка с преобладанием

мегалобластического типа кроветворения над нормобластическим. Наблюдается тромбо - и лейкоцитопения с атипическими клетками.

Дефицит витамина В₁₂ (цианкоболамина) → :

1. Нарушение перехода: фолиевая кислота → тетрагидрофолиевая кислота → тимин → ДНК. Нарушение клеточного деления, при котором страдают активно размножающиеся клетки:

а) кроветворной ткани (анемия);

б) ЖКТ (воспалительно-атрофические процессы в слизистой).

2. Нарушение перехода метилмалоновой кислоты в янтарную → накопление метилмалоновой кислоты, которая оказывает токсическое действие на нервную систему;

3. Синтез жирных кислот с измененной структурой → нарушение образования миелина.

Железодефицитная анемия - это анемия вызванная недостатком железа в организме в результате нарушения баланса между его поступлением, потреблением и потерей. Это самый распространенный вид анемии (80% всей заболеваемости анемией).

Этиология.

1. Хронические кровопотери, приводящие к потере железа вместе с эритроцитами.

2. Повышенная потребность в железе (в период роста, созревания, беременности, лактации).

3. Алиментарная недостаточность железа.

4. Неусвоение железа:

а) при ахлоргидрии (соляная кислота ионизирует железо, что необходимо для его усвоения);

б) при авитаминозе витамина С (витамин С стабилизирует железо в двухвалентной форме, а трехвалентное железо организмом не усваивается);

в) при энтеритах и резекции тонкой кишки.

5. Нарушение транспорта железа (наследственная атрансферринемия, гипотрансферринемия при поражениях печени).

6. Недостаточная утилизация железа из его резерва (при инфекции, интоксикации).

7. Нарушение депонирования железа (при гепатитах, циррозах).

Патогенез. Недостаток железа в организме проявляется исчезновением гемосидерина в клетках печени и селезенки, снижением количества сидеробластов и сидероцитов в костном мозге. В крови уменьшается содержание сывороточного железа и степень насыщения им трансферрина (белка-переносчика железа), что ведет к снижению транспорта железа в костный мозг. Нарушается включение железа в эритроцитарные клетки, при этом снижается синтез гема и глобина, уменьшается активность некоторых ферментов в эритроцитах, что вызывает повышение их чувствительности к окислителям (т.к. неполноценность ферментативных процессов ведет к неустойчивости клеточных мембран), и эритроциты подвергаются гемолизу

под действием окислителей. Продолжительность жизни эритроцитов уменьшается.

На ряду с патологическими изменениями эритропоэза, дефицит железа в организме приводит к уменьшению миоглобина и активности железосодержащих факторов тканевого дыхания. Развивается гемическая анемическая гипоксия, а это ведет к атрофическим и дистрофическим процессам в тканях и органах (особенно в ЖКТ и миокарде).

Картина крови. Железодефицитная анемия - это анемия нормобластическая, гипохромная (из-за недостаточной гемоглобинизации). В мазке крови наблюдается анизоцитоз (микроцитоз), пойкилоцитоз. Количество ретикулоцитов зависит от регенерирующей способности костного мозга (анемия может быть сначала регенераторной, а затем гипорегенераторной).

Количественные показатели красной крови в норме и методы их определения.

Показатели	Норма	Суть метода определения
Эритроциты	♂ $4\cdot 5 \cdot 10^{12}/л$ ♀ $3.9\text{-}4.7 \cdot 10^{12}/л$	Подсчет в камере Горяева или в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе.
Средний диаметр эритроцитов	7.5 мкм	
Гемоглобин	♂ 130-160 г/л ♀ 120-140 г/л	Измеряется гемометром Сали.
Цветовой показатель	0.85-1.15 или 28-33 УУ	Вычисляется путем деления содержания гемоглобина на количество эритроцитов.
Ретикулоциты	до 1%	Суправитальная окраска и подсчет в мазках крови.

Тема №19 «Лейкоцитозы и лейкопении»

Разбор гемограмм:

1. По общему количеству лейкоцитов определить наличие лейкоцитоза или лейкопений.

2. Определить наличие относительных и абсолютных парциальных лейкоцитозов и лейкопений.

3. При наличии абсолютного нейтрофильного лейкоцитоза или лейкопении определить **индекс ядерного сдвига (ИЯС)** = количество миелоцитов + количество юных гранулоцитов + количество палочкоядерных гранулоцитов = 0.06-0.08.

ИЯС<0.25 - легкое течение,

ИЯС>0.3-0.5 - среднее и

ИЯС>1 - тяжелое

Количество лейкоцитов в мкл	миелоциты	юные	палочкоядерные	сегментоядерные	название сдвига
4000-9000	-	1	2-4	50-70	норма
15000	-	1	6	59	гипорегенераторный
23000	-	3	7	58	регенераторный
32000	2	4	8	50	гиперрегенераторный
2000	-	-	12дег	19	дегенеративный влево
1500	-	-	-	23	дегенеративный вправо

Примечание: нейтрофилы от миелоцитов до зрелых - сегментоядерных являются активными микрофагами, первыми реагируют на любое патогенное воздействие:

а) при нейтрофильном лейкоцитозе ядерные сдвиги только влево (гипорегенеративный, регенеративный, гиперрегенеративный),

б) при нейтрофильной лейкопении ядерные сдвиги только дегенеративные (влево или вправо).

4. При отсутствии абсолютных парциальных лейкоцитозов или лейкопении в заключение внести наличие относительных лейкоцитозов или лейкопений.

5. Изменения в составе лейкоцитов в заключение внести в следующем порядке: общий лейкоцитоз или лейкопения, нейтрофильный лейкоцитоз или лейкопения с регенеративным или дегенеративным сдвигами влево или вправо, абсолютный или относительный парциальный лейкоцитоз или лейкопения (эозинофильный, базофильный, лимфо-моноцитоз или лейкопения).

6. Определить возможные причины и патогенез лейкоцитозов или лейкопений:

Гемограммы	Норма		1	2	3а	3б	3в
	отно сит.	абсолю тн.					
Эритроциты	4.5-5.0·10 ¹² /л		5	4,3			
Гемоглобин	167 г/л		150	15 2			
Цветовой показатель	0.9-1.1		0.95	0.9			
Ретикулоциты	1%		1	0.5			
Лейкоциты	4-9·10 ⁹ /л		14	3.8	15. 0	22. 0	12 .0
Базофилы	0-1	0-90	0	0	0	0	0
Эозинофилы	3-5	120-450	1	2	1	1	3
Миелоциты	-	0-0	0	0	0	1	0
Юные	0-1	0-90	2	0	2	3	0
Палочкоядерные	2-4	80-360	20	3	15	18	10
Сегментоядерные	51- 67	2040- 6030	58	40	65	60	63
Лимфоциты	20- 40	800-3600	15	49	13	15	17
Моноциты	4-9	160-810	4	6	4	2	7
ИСЯ	0.06-0.08		0.38	0.0 7	0.2 5	0.3 6	0. 16

Пример 1: Нейтрофильный лейкоцитоз с регенеративным сдвигом влево (гнойные воспалительные процессы, распад тканей, инфаркты, острая постгеморрагическая анемия, характеризуется как реакция на повреждение).

Пример 2: Относительная и абсолютная нейтропения, относительный лимфоцитоз (характерно для вирусных заболеваний брюшного тифа).

Пример 3: Аппендицит (3а - благоприятное течение, 3б - неблагоприятное, 3в - выздоровление). При благоприятном течении - нейтрофильный лейкоцитоз с регенеративным сдвигом влево. При осложнениях, сопровождающихся ухудшением процесса - нейтрофильный лейкоцитоз с гиперреактивным сдвигом влево (в мазке - токсическая зернистость нейтрофилов, вакуолизация цитоплазмы). При выздоровлении - умеренный лейкоцитоз с гиперрегенеративным сдвигом влево, эозинофильная заря выздоровления).

Контрольные гемограммы:

Гемограммы	Норма		1	2	3	4	5
	относ ит.	абсолютн.					
Эритроциты	4.5-5.0·10 ¹² /л		4.5	4. 5	4. 8	4.8	3.8
Гемоглобин	167 г/л		150	1 40	15 2	128	80
Цветовой показатель	0.9-1.1		1.00	0. 94	0. 96	0.82	0.6 4
Ретикулоциты	1%		1	0. 5	1. 0	1.0	6.0
Лейкоциты	4-9·10 ⁹ /л		25	1 0	10 0	2.4	12. 0
Базофилы	0-1	0-90	1	0	0	0	0
Эозинофилы	3-5	120-450	5	1	20	0	1
Миелоциты	6-8	0-0	2	0	0	0	0
Юные	0-1	0-90	4	0	0	0	4
Палочкоядерные	2-4	80-360	20	1	4	0	15
Сегментоядерные	51-67	2040-6030	49	3 3	51	5	57
Лимфоциты	20-40	800-3600	14	4 5	20	58	20
Моноциты	4-9	160-810	5	2 0	5	37	6
ИСЯ	0.06-0.08		0.53	0. 03	0. 08	0.00	0.3 3

Ответы на контрольные гемограммы:

Гемограмма № 1. Токсическая зернистость нейтрофилов, вакуолизация цитоплазмы, СОЭ - 25 мм/час, тромбоциты – 25·10¹⁰ - абсолютная нейтрофильный лейкоцитоз с гиперрегенеративным сдвигом влево, незначительная эозинофилия.

Гемограмма № 2. Умеренный лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом, возможен инфекционный процесс.

Гемограмма № 3. Эозинофилия, возможна при алергизации организма, гельминтозах

Гемограмма № 4. Абсолютная лейкопения с относительным лимфоцитозом. Агранулоцитоз, связанный с подавлением гранулоцитарного роста.

Гемограмма № 5. Анемия гипохромная, гиперрегенераторная, нормоцитарная, нормобластическая, острая постгеморрагическая - III фаза; нейтрофильный лейкоцитоз с регенераторным сдвигом влево вследствие кровопотери.

Патофизиология лейкоцитов очень важна в современной патологии, поскольку лейкоциты отражают внутреннее состояние организма - как зеркало гомеостаза - могут определять характер процесса, его тяжесть, прогноз и эффективность терапии. Они очень динамичны, очень быстро реагируют и очень информативны, определяются просто - поэтому их исследования обязательны в динамике. Но у врачей очень много ошибок в трактовке лейкоцитозов. Форма изменения –

1) общее число - могут быть лейкоцитозы выше 9000 в 1 микролитре и лейкопении - менее 4000 в 1 микролитре, но нужно иметь в виду, что даже у здоровых может быть порядка 2000 лейкоцитов в 1 мкл и реже 10000 лейкоцитов в 1 мкл.

2) изменение лейкоцитарной формулы - процентного соотношения лейкоцитов или изменения содержания отдельных видов лейкоцитов - это порциальные лейкоцитозы.

Соотношения между отдельными элементами нейтрофилов:

Общее количество лейкоцитов в 1мкл 4000-9000	количество лейкоцитов в %(соотношение)	количество лейкоцитов в абсолютн. цифрах
базофилы	0-1	0-90
эозинофилы	3-5	120-450
миелоциты нейтрофильные	0	0
юные нейтрофилы	0-1	0-90
палочкоядерные нейтрофилы	2-4	80-360
сегментоядерные нейтрофилы	50-70	2000-6300
лимфоциты	20-40	800-3600
моноциты	4-8	160-720

Повышенное содержание любого лейкоцита в % - относительный нейтрофилез, моноцитоз, лимфоцитоз, а если увеличено абсолютное содержание - абсолютный нейтрофилез и т.д.

Снижение содержания любого лейкоцита в % - относительная нейтропения и т.д., а снижение в абсолютных цифрах - абсолютная нейтропения, лимфопения, монопения.

3) индекс сдвига ядра.

4) наличие патологических форм лейкоцитов.

Общие лейкоцитозы и лейкопении. Лейкоцитоз встречается чаще, его причины - острое повреждение тканей - острые воспаления, острые

инфекции, аллергические повреждения тканей, некроз тканей, острая кровопотеря, острый гемолиз эритроцитов - в этом случае лейкоцитоз является реактивным, как защитное приспособление и его уровень соответствует степени повреждения. Но лейкоцитоз может быть и опухолевого происхождения - бластомогенные лейкоцитозы, здесь нет защиты. Некоторые формы хронических лейкоцитозов бывают с очень большим количеством лейкоцитов - 20000-50000, а при бластомогении 50000-1000000. **Лейкоцитозы** наряду с патологическими, могут быть и **физиологическими** - у новорожденных, беременных, алиментарный, миогенный. **Механизмы лейкоцитоза** - нейрогормональная регуляция, то есть симпатическая система увеличивает лейкоцитоз, и осуществляет перераспределение в кровеносном русле из маргинального (пристеночного) слоя в осевой кровоток, а парасимпатическая снижает. Лейкопоэтины регулируют конкретные механизмы усиления размножения и созревания клеточных элементов в костном мозге.

Виды патологических лейкоцитозов. Лейкоцитозы возникают в начальных периодах любых инфекций, острых воспалений, в распаде тканей, при экзо- и эндотоксических воздействиях, шоке, послеоперационных состояниях, острой постгеморрагической анемии. В патогенезе патологических лейкоцитозов выделяется 3 основных момента:

- а) непосредственная стимуляция токсинами костного мозга,
- б) стимуляция костного мозга гормонами стресса, положительное миелотропное действие АКТГ,
- в) действие лейкопоэтинов (белки образующиеся в почках при распаде лейкоцитов).

Лейкопении также могут быть **физиологическими**: во время сна, длительного белкового голодания, при умственных и физических перегрузках, у 6 % людей, как вариант нормы. При ваготонии, при падении давления, при повышении аппетита, повышенной зябкости, выраженном красном дермографизме.

Патологическая лейкопения: развивается в разгар большинства вирусных заболеваний и брюшного тифа, при передозировке лекарственных препаратов, при спленомегалии (в норме селезенка продуцирует ингибиторы гемопоэза всех ростков, а все стимуляторы продуцируются в почках).

Лейкопения - признак недостаточности кроветворения. Причины: острые вирусные инфекции - грипп, корь, краснуха, хронические бактериальные инфекции, радиация, лекарственные препараты - иммунодепрессанты, тяжелые поражения печени - гепатит, цирроз. Также лейкопения может быть при дефиците железа и витамина В₁₂.

Механизмы лейкопении:

- 1) угнетение лейкопоэза, нарушения созревания и выхода в кровь,
- 2) повреждение в кровеносном русле - иммунными антителами, токсинами,
- 3) перераспределение - уход в ткани.

Патологические формы лейкоцитов - как результат их повреждения.

Признаки дегенерации:

- 1) крупная токсогенная базофильная зернистость (коагуляция белков цитоплазмы токсинами микробов или токсичными продуктами);
- 2) вакуолизация цитоплазмы и ядра;
- 3) истощение зернистости в гранулоцитах, то есть клетки продуцируются токсически пораженным костным мозгом;
- 4) появление в цитоплазме телец Князькова - Деля, это остатки базофильной молодой цитоплазмы в виде голубой ваты, чаще встречается у детей;
- 5) гиперсегментация ядер у сегментоядерных нейтрофилов от 5 до 20 сегментов;
- 6) анизоцитоз лейкоцитов-макрополициты на стадии юных и палочкоядерных.

Нейтрофильный лейкоцитоз отражает общую защитную реакцию организма на повреждение при инфекциях, травмах, деструктивных процессах, при стрессе, бывает и перераспределительный. Нейтропения отражает отсутствие реакции организма, является признаком повреждения, отражает угнетение гранулопоэза, но может быть и перераспределительной.

Эозинофилия часто отражает аллергизацию организма, сопутствует при паразитарных инвазиях. Эозинопения может являться признаком повреждения, но также отражает нормальную деятельность системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, включение которой имеет место при стрессе.

Лимфо-моноцитоз наиболее характерен при хронических инфекциях, снижение их количества может быть признаком иммунодефицита.

Моноцитоз отражает защитную реакцию, сопровождающуюся мощной фагоцитарной защитой, и является благоприятным признаком.

Литература: А.Д.Адо и Л.М.Ишимова. Патологическая физиология. 1998.стр. 294-299.

Тема №20 «Лейкозы» (оценка гемограмм).

Схема оценки гемограмм:

1. Установить наличие лейкоза (по присутствию бластных клеток в периферической крови).
2. Определить тип лейкоза по виду пролиферирующих клеток (миелолейкоз, лимфолейкоз и т.д.). Использовать цитохимические реакции (Шик-реакция на гликоген в лимфобластах + реакция на миелопероксидазу в миелобластах).

3. Определить вид лейкоза по общему количеству лейкоцитов в периферической крови: $4 \cdot 10^9/\text{л}$ - лейкопенический, $4-20 \cdot 10^9/\text{л}$ - алейкимический, $20-50 \cdot 10^9/\text{л}$ - сублейкимический, $50 \cdot 10^9/\text{л}$ - лейкемический.

4. Определить острый лейкоз или хронический.

5. Дать характеристику изменениям со стороны красного и тромбоцитарного ростка (оценка анемии производится по всем признакам).

Предварительные гемограммы:

Общее количество лейкоцитов в 1мкл 4000-9000	количество лейкоцитов в % (соотношение)	количество лейкоцитов в абсолютн. цифрах
Базофилы	0-1	0-90
эозинофилы	3-5	120-450
миелоциты нейтрофильные	0	0
юные нейтрофилы	0-1	0-90
палочкоядерные нейтрофилы	2-4	80-360
сегментоядерные нейтрофилы	50-70	2000-6300
лимфоциты	20-40	800-3600
моноциты	4-8	160-720

Ответы к предварительным гемограммам:

1. Хронический миелолейкоз лейкемическая форма. Анемия гипорегенераторного типа, нормохромная, нормобластическая, нормоцитарная.

2. Хронический лимфолейкоз, сублейкемическая форма, анемия нормохромная, нормобластическая, нормоцитарная, гипорегенераторная. Незначительная тромбоцитопения.

Контрольные гемограммы:

Гемограммы	Норма		1	2	3	4	5
	отн оси т	абсолютн					
Эритроциты	4.5-5.0	$10^{12}/\text{л}$	2.5	3.7	4.4	2.8	4.8
Гемоглобин	167	г/л	78	110	133	85	140
Цветовой показатель	0.9-1.1		?	?	?	?	?
Ретикулоцит	1%		0.	1	10	0.3	0.

ы			3				8
Лейкоциты	4-9·10 ¹² /л		3. 8	125	45 .0	18.0	50 .0
Тромбоциты	180- 320·10 ⁹ /л		18	350	20 0	120	40 0
Базофилы	0-1	0-90	0	6.5	0	0	1
Эозинофилы	3-5	120- 450	0	10	0. 5	0	1
Промиелоциты			0	0.5	0	0	1
Миелоциты			24	0	0	0	5
Моноциты	-	0-0	1	0.5	3	2	2
Юные	0-1	0-90	0	20	0	0	18
Палочкоядерные	2-4	80- 360	1	15.5	0, 5	3	28
Сегментоядерные	51- 67	2040- 6030	0, 5	14.5	25	8	30
Лимфоциты	20- 40	800- 3600	3	7.5	69	19.5	12
Моноциты	4-9	160- 810	4	6	4	2	7
Бластные клетки с высокой миелопероксидазной активностью			95 .5	1	0	0	0
Бластные клетки с большим содержанием гликогена в виде глыбок			0	0	2	65.7	0
Клетки Боткина-Гумпрехта							++

Ответы:

1. Острый миелолейкоз, лейкопеническая форма. Анемия нормобластическая, нормохромная, гипорегенераторная. Выраженная тромбоцитопения.

2. Хронический миелолейкоз, лейкопеническая форма. Анемия нормобластическая, нормохромная, нормоцитарная, регенераторная.

3. Хронический лимфолейкоз, сублейкемическая форма. Анемия нормобластическая, нормохромная, нормоцитарная, регенераторная. Незначительная тромбоцитопения.

4. Острый лимфобластный лейкоз, алейкемическая форма. Анемия нормобластическая, нормохромная, нормоцитарная, гипорегенераторная. Тромбоцитопения.

5. Лейкемоидная реакция нейтрофильного типа (сепсис, круп, пневмония, дифтерия, некоторые стадии лучевой болезни).

Дополнительные гемограммы:

Гемограммы	Норма		6	7	8
	относи т.	абсол ютн.			
Эритроциты	4.5-5.0·10 ¹² /л		2.5	8.2	1.2
Гемоглобин	167 г/л		77	260	43
Ретикулоциты	1%		0	1.5	0.4
Тромбоциты			27	550	150
Лейкоциты	4-9·10 ⁹ /л		2.5	11	3.5
Базофилы	0-1	0-90	0	0	-
Эозинофилы	3-5	120-450	2	4	-
Юные	0-1	0-90	0	0	-
Палочкоядерные	2-4	80-360	0	6	5
Сегментоядерные	51-67	2040-6030	32	60	37
Лимфоциты	20-40	800-3600	30	24	55
Моноциты	4-9	160-810	2	5	3
СОЭ			55	-	45
Недифференцированные клетки			32	-	-
Гематокрит			-	80:20	
Макроанизоцитоз			-	-	++
Пойкилоцитоз			-	-	+
Эритронормобласты			-	-	17:100

Ответы к дополнительным гемограммам:

6. Лейкопеническая форма недифференцированного лейкоза. Анемия нормохромная, нормоцитарная, нормобластическая, арегенераторная. Тромбоцитопения.

7. Эритремия (б-нь Вакеза). Лейкоцитоз. Тромбоцитоз. В костно-мозговом пунктате - гиперплазия всех 3-х ростков.

8. Эритромиелоз, лейкопеническая форма. Анемия гиперхромная, с макроанизоцитозом. Тромбоцитопения. В костно-мозговом пунктате - гиперплазия эритроидного и миелоидного ростков.

а. Произведена трепанобиопсия подвздошной кости. Выявлена бластная метаплазия костного мозга (с отрицательной реакцией на миелопероксидазу, гликоген).

б. В костномозговом пунктате: гиперплазия всех 3-х ростков, гранулоциты – 58.8% (норма 52-68), эритроидные элементы 32.1 % (норма 26). Лейко-эритробластическое отношение 2:1 (норма 4:1). Количество мегалоцитов увеличено в 10 раз, СОЭ 1 мм/час.

Миелограмма:

Эритроидные элементы - 48% (норма 26%)

Миелобласты - 20% (норма 1.7%)

Индекс созр-я эритроидных элементов – 0.5 (норма 0.7-0.9)

Лейко-эритр.соотношение - 1:1 (норма 4:1)

Некоторые показатели миелограмм:

Все нейтрофильные элементы – 52.7 – 68.9

Все эритроидные элементы – 14.5 – 26.3

Лимфоидные клетки и лимфоциты – 10.0 – 13.0

Мегакариоциты – 0.4 – 0.6

Лейко - эритробластическое отношение – 3.0 – 4.0

Индекс созревания цитоплазмы эритронормобластов – 0.7 – 0.9

Костно-мозговой индекс нейтрофилов – 0.5 – 0.9

В мазках пунктата костного мозга просчитывается подряд не менее 500 клеточных элементов, а затем вычисляют процент каждого вида клеток.

При оценке пунктатов костного мозга, кроме процентного содержания клеточных элементов, учитывается:

1. Соотношение молодых и более зрелых форм нейтрофилов (костномозговой индекс нейтрофилов).

2. Соотношение гемоглобинсодержащих нормоцитов ко всем клеткам эритроцитарного ростка (индекс созревания цитоплазмы эритронормобластов).

3.Соотношение всех клеток лейкоцитарного ряда ко всем клеткам эритроцитарного ростка (лейко-эритробластическое отношение).

1) Костно-мозговой индекс нейтрофилов = миелобласты + промиелоциты + миелоциты + метамиелоциты / палочкоядерные + сегментоядерные = 0.6 – 0.8 (возрастает при миелолейкозах).

2) Индекс созревания цитоплазмы эритронормобластов = полихроматофильные нормоциты + оксифильные нормоциты / эритробласты + проэритробласты + нормоциты (базофильные, полихроматофильные, оксифильные) = 0.8 – 0.0 (при эритромиелозе уменьшается).

3) Лейко-эритробластическое отношение = лейко / эритро = 3/1 или 4/1.

При гиперплазии белого ростка возрастает.

При гиперплазии красного ростка уменьшается.

При оценке миелограмм можно сопоставить картину костного мозга с картиной периферической крови.

Контрольные вопросы: понятие "Лейкозы", классификация их по: 1) виду, 2) остроте, 3) количеству лейкоцитов, этиология и патогенез лейкозов, гематологические отличия острых лейкозов от хронических лейкозов и лейкемоидных реакций.

Отличия лейкозов от лейкомоидных реакций.

Признак	Лейкоз	Лейкемоидная реакция
Причинный фактор	Неизвестен	Часто известен (сепсис, дизентерия, скарлатина, дифтерия, гнойная инфекция, крупозная пневмония, метастазы С-ч в костный мозг, некоторые стадии лучевой болезни и др.)
Антибактериальная терапия	Не дает эффекта	Дает эффект
Характер изменений	Необратимый	Временный, обратимый
Трансформация в опухоль	Трансформируется	Не трансформируется
Изменения в костном мозге	Бластная метаплазия соответствующего ростка	Реактивная гиперплазия лейкопоэтической ткани
Изменение красного и тромбоцитарного роста	Есть	Нет
Метастазирование клеток	Есть (лейкемические инфильтраты)	Нет

Список литературы:

1. Адо А.Д. Патологическая физиология. 1999, 299-303.
2. Лосев Н.И. Руководство к практическим занятиям по патологической физиологии. М., 1985, 129-133.

Дополнительная литература:

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М., 1980.
2. Бергольц В.М. Проблема лейкоза. М., 1973.

3. Вирусы рака и лейкоза. Сб.науч.тр. АМН СССР. М., 1978.
4. Проблемы экспериментальной онкологии и лейкозов человека и животных. Сб.статей. М., 1979.
5. Акоев И.Г. и др. Биофизический анализ предпатологических и предлейкозных состояний. М., 1984.
6. Бутенко З.А. и др. Лейкозные клетки: происхождение, ультраструктура, дифференцировка. Киев, 1984.
7. Бергольц В.М. Иммунология и иммунотерапия лейкоза. М., 1978.
8. Голосова Т.В. и др. Инфекция и естественный иммунитет при лейкозах. М., 1980.
9. Алексеев Н.А., Воронцов И.М. Лейкозы у детей. Л., 1988.
10. Павлова М.П. Лейкозы у детей. Минск, 1981.
11. Владимирская Е.Б. и др. Острые лейкозы и гипоплазия кроветворной ткани у детей. М., 1985.
12. Воробьев А.И. Лейкемоидная реакция. М., 1978.
13. Морозова В.Т. Лабораторная диагностика лейкозов. Л., 1977.

Тема №21 «Гемостаз»

1. Понятие о свертывающей системе крови
2. Клеточные факторы свертывания крови.
3. Тромбоцитарно-сосудистый механизм.
4. Коагуляционный механизм.
5. Механизмы и факторы поддержания крови в жидком состоянии.
6. Лабораторные показатели свертывания крови.

Гемостаз (свертывающая система крови) - это сложная система **гомеостаза**, которая с одной стороны поддерживает кровь в жидком состоянии, обеспечивая нормальное кровоснабжение органов и тканей, а с другой стороны - останавливает кровотечение и предупреждает потерю крови из организма за счет поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и быстрого тромбообразования при их повреждении. Значение этой системы в том, что она препятствует потере крови из циркуляторного русла и тем самым обеспечивает нормальное кровоснабжение органов и тканей.

Функциональная система гемостаза:

Регулирующий аппарат: продолговатый мозг, гипоталамус, кора головного мозга;

Рабочие органы системы: легкие: фибринолизин, антитромбопластин; тучные клетки: антитромбин; почки: фибринолизин; печень: прокоагулянты;

Связующее звено: XII-фактор, параметаболиты = воспаление;

Реализуется гемостаз 3-мя взаимодействующими между собой структурными компонентами:

1. стенками кровеносных сосудов (в первую очередь их интимой (tunica intima)),
2. клетками крови,
- 3-плазменными ферментными системами (свертывающей, фибринолитической (плазминовой), калликреинкининовой и др.).

Вся эта система подчиняется нейрогуморальной регуляции. В ней четко функционируют механизмы положительной и отрицательной обратной связи и поэтому образующийся в норме сгусток крови затем быстро растворяется. Особенно тесно взаимодействуют между собой внутренняя оболочка кровеносных сосудов и тромбоциты и поэтому они объединяются в общий механизм - **тромбоцитарно-сосудистый**. Его также можно назвать **первичным**, т.к. именно микрососудам (диаметром до 100 мкм) и тромбоцитам принадлежит ведущая роль в остановке кровотока в микроциркуляторном русле. Формирование фибриновых (**коагуляционных**) сгустков происходит несколько позднее, обеспечивает большую плотность и лучшее закрепление тромбов.

В такой последовательности мы и будем сейчас их разбирать.

Факторы, обеспечивающие **тромбоцитарно-сосудистый** гемостаз:

Для гемостаза особенно важны следующие функции тромбоцитов:

1. ангиотрофическая - способность поддерживать нормальную структуру и функцию микрососудов, их устойчивость к повреждающим воздействиям, непроницаемость по отношению к эритроцитам;
2. способность поддерживать спазм поврежденных сосудов путем секреции (высвобождения) вазоактивных веществ - адреналина, норадреналина, серотонина;
3. способность закупоривать поврежденные сосуды путем образования первичной тромбоцитарной пробки (**тромба**) - процесс, зависящий от способности тромбоцитов приклеиваться к субэндотелию (**адгезия**), способности склеиваться друг с другом и образовывать комья из набухших тромбоцитов (**агрегация**),
4. образовывать, накапливать и секретировать при активации вещества, стимулирующие адгезию и агрегацию и свертывание крови.

Тромбоцитарные факторы свертывания – из них наиболее важен **мембранный фосфолипидный фактор 3**, который служит матрицей для взаимодействия плазменных факторов гемокоагуляции и образования их активных комплексов. По своим свойствам этот компонент идентичен кефалину и мембранному фактору эритроцитов - **эритроцитину**.

Также важен 6-й фактор тромбоцитов - **ретрактозим**, необходимый для сокращения и уплотнения сгустка фибрина. В тромбоцитах имеются активаторы полимеризации мономеров фибрина, фактор V, а на поверхности и в их каналах концентрируются многие плазменные факторы свертывания и фибринолиза, и поэтому в гемостатической пробке создается их высокая концентрация (протромбин, тромбопластин, Ас-глобулин, конвертин, факторы II, III, V, VIII, IX, X, XI, XII, плазминоген и др. Поэтому тромбоциты наиболее существенно влияют на интенсивность и

скорость локального свертывания в зоне тромбообразования, а не на процесс свертывания крови вообще.

Факторы эритроцитов, способствующие свертыванию крови:

1. Тромбопластический (эритроцитин - термостабильный фосфолипид, соответствующий 3-му фактору тромбоцитов).

2. Антигепариновый фактор.

3. Ас-глобулин.

4. Фактор, способствующий переходу фибриногена в фибрин.

5. Фибринстабилизирующий фактор.

6. Эритроциты усиливают адгезию и агрегацию тромбоцитов, выделяя АДФ.

7. Эритроциты адсорбируют гепарин и гепариноподобные вещества, доставляя их к почкам.

8. Эритроциты захватывают **урокиназу** и снижают фибринолиз.

Однако в эритроцитах есть **факторы, препятствующие свертыванию крови:**

1. Антитромбопластический фактор.

2. Антитромбины.

3. В эритроцитах имеются вещества, способствующие растворению кровяного сгустка – это, например, **эритрокиназа**. Если формирование кровяного сгустка сопровождается гемолизом, то освободившиеся **проактиватор** и **активатор плазминогена** способствуют быстрому разжижению крови. Т.о., разрушенные эритроциты в основном стимулируют **фибринолиз**, зато интактные препятствуют ему. Т.е. в естественных условиях включение эритроцитов в сгусток крови делает его более стойким к плазмину.

В лейкоцитах имеется **тромбопластинный** фактор, напоминающий 3-й фактор тромбоцитов, антигепариновый фактор, АГГ, XII. Лейкоциты способны агрегировать и адгезировать к раневой поверхности, особенно под влиянием АДФ, усиливая в начале травмы формирование фибринового сгустка. При ряде патологических состояний из лейкоцитов выделяется прокоагулянт (**тромбопластин**) и развивается гиперкоагуляция - ДВС.

С другой стороны, на более поздних этапах повреждения они препятствуют адгезии тромбоцитов, способствуя движению крови и питанию травмированных участков. В базофилах содержится гепарин, а в нейтрофилах - антикоагулянт антитромбинного и антитромбопластического действия. Гранулоциты поддерживают кровь в жидком состоянии, выделяя гепарин, плазминоген, проактиватор и активаторы фибринолиза.

Факторы сосудистой стенки, способствующие свертыванию крови:

1. Тромбопластин - наибольшим тромбопластическим действием обладают экстракты из внутреннего слоя сосуда, а эпителиальные клетки капилляров - наименьшим. Это имеет большое биологическое значение, т.к. для гемостаза в капиллярах при медленном кровотоке большее значение должна иметь внутренняя система гемостаза. В крупных артериях травма способствует активации внешнего механизма свертывания и остановке

кровотечения. При атеросклерозе и с возрастом содержание тромбопластина в стенке сосуда снижается.

2. В стенке сосуда находится **антигепариновый фактор** - соединение, связывающее гепарин и тем самым ускоряющее свертывание крови. Фактор находится во всех слоях аорты, коронарных артериях, воротной и полых вен, различных тканях сердца. С возрастом его концентрация меняется незначительно и его роль, по видимому, заключается в нейтрализации антикоагулянтов при повреждении тканей.

3. В сосудах имеется соединение, напоминающее конвертин, и вероятно, оно участвует в образовании протромбиназы.

4. В различных тканях (мозге, почках, легких, мышцах и др.) имеется фибринстабилизирующий фактор. Он имеется и в сосудах.

Эндотелий сосудов обладает высокой тромборезистентностью и играет большую роль в сохранении жидкого состояния циркулирующей крови за счет следующих его особенностей:

1. Эндотелий способен образовывать и выделять в кровь мощный ингибитор агрегации тромбоцитов - **простаглицлин**,

2. Эндотелий продуцирует тканевой активатор фибринолизина,

3. Эндотелий не способен к контактной активации св. системы крови

4. Эндотелий создает антикоагулянтный потенциал на границе кровь/ткань путем фиксации комплекса гепарин-антитромбин-III.

5. Эндотелий способен удалять из кровотока активированные факторы свертывания крови.

Стенки сосудов способны противостоять не только давлению крови, но и умеренным внешним травмирующим воздействиям, препятствуя развитию геморрагий. Это зависит как от полноценности эндотелия, так и от особенностей строения субэндотелиального слоя - степени развития и качества коллагена и микрофибрилл, соотношения коллагеновых и эластических волокон, структуры базальной мембраны и т.д. Во многом эти свойства зависят от тромбоцитов - их количества и качественных особенностей и поэтому при недостаточном содержании тромбоцитов или их качественных дефектах усиливается как капиллярная кровоточивость (при отсутствии механического повреждения сосудов), так и ломкость микрососудов: легко возникают петехии и синяки, становятся положительными пробы на ломкость капилляров (пр. щипка, манжеточная и др.).

При повреждении сосудов и оголении субэндотелия происходит активация гемостаза различными путями:

1. выделение в кровь тканевого тромбопластина (фактор III, апопротеин III) и других активаторов свертывания, а также стимуляторов тромбоцитов - адреналина, норадреналина, АДФ,

2. контактная активация коллагеном и др. компонентами субэндотелия тромбоцитов (адгезия) и свертывания крови (активация XII фактора),

3. продукция плазменных кофакторов адгезии и агрегации тромбоцитов (фактор Виллебранда и др).

Таким образом, сосудистая стенка самым тесным образом взаимодействует со всеми звеньями гемостаза, особенно с тромбоцитами.

Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. Основная роль в осуществлении первичного гемостаза принадлежит тромбоцитам. Вследствие повреждения кровеносных сосудов тромбоциты контактируют с субэндотелием - в основном, с главным стимулятором адгезии - коллагеном - набухают, образуют отростки и приклеиваются. Длительность этой фазы 1-3 секунды. Для этого необходимы ионы Са и синтезируемый в эндотелии белок - фактор **Виллебранда** (VIII, ФВ), а в тромбоцитах - взаимодействующий с этим фактором мембранный гликопротеин Ib (ГП-Ib), что при его отсутствии приводит к болезни Бернара-Сулье.

Вслед за адгезией происходит быстрая агрегация тромбоцитов на участок повреждения – **II фаза** (десятки секунд), что приводит к быстрому росту тромба. Первичный стимул к агрегации дают коллаген и в еще большей степени АДФ, катехоламины и серотонин, выделяющиеся из сосудистой стенки, из гемолизирующихся в зоне повреждения тромбоцитов и уже адгезировавшихся тромбоцитов.

Из тромбоцитов, подвергшихся адгезии и агрегации, активно секретятся гранулы с веществами, усиливающими процесс агрегации и формирующие ее **вторую** волну: адреналин, норадреналин, серотонин, антигепариновый фактор 4. Позднее секретятся гранулы, содержащие лизосомальные ферменты.

В итоге взаимодействия тромбоцитарных и плазменных факторов в зоне гемостаза образуется тромбин, малые дозы которого резко усиливают и завершают процесс агрегации и одновременно запускают свертывание крови, вследствие чего тромбоцитарный сгусток приобретает большую плотность и подвергается **ретракции - III фаза - вязкий метаморфоз**.

После агрегации тромбоцитов и образования фибрина, под влиянием ретрактозима сокращается особый контрактильный белок тромбоцитов - тромбостенин, что ведет к сближению тромбоцитов, нитей фибрина. Для ретракции требуется тромбин, способствующий вязкому метаморфозу.

В регуляции тромбоцитарного гемостаза важную роль играют производные арахидоновой кислоты, освобождаемой из мембранных фосфолипидов тромбоцитов и сосудистой стенки вследствие активации фосфолипаз. Под влиянием циклооксигеназы образуются простагландины, из них в тромбоцитах под влиянием тромбоксан-синтетазы образуется чрезвычайно мощный агрегирующий агент - **тромбоксан-А₂**. Продолжительность жизни тромбоксана, простаглицлина и других простагландинов несколько минут, но их значение в регуляции и патологии гемостаза весьма велико. Этот механизм является триггерным в развитии ААФТ (адгезивно - агрегационной функции тромбоцитов). Для осуществления ААФТ необходим ряд плазменных кофакторов агрегации -

ионы кальция и магния, фибриноген, альбумин и два белковых кофактора, обозначаемых в литературе как агрексоны А и В, фосфолипидный кофактор и др.

В то же время парапротеины, криоглобулины и продукты фибринолиза ингибируют агрегацию тромбоцитов.

Для осуществления агрегационной функции очень важны мембранные гликопротеины тромбоцитов, взаимодействующие с агрегирующими агентами:

1) гликопротеин 1, состоящий из двух субъединиц – 1a и 1b. Первая является рецептором фактора Виллебранда и необходима для адгезии, вторая - для тромбин-агрегации (их уменьшение ведет к болезни Виллебранда,Бернара - Сулье,

2) гликопротеин 2 (также из двух субъединиц) необходим для всех видов агрегации (при его дефиците развивается тромбоцитопения Гланцмана),

3) гликопротеин 3, один из компонентов которого соединяется с Hb и кальцием и необходим для большинства видов агрегации и ретракции сгустка.

Коагуляционный гемостаз. Свертывание крови - сложный многоэтапный процесс, в котором участвует ряд белков-протеаз, ферментные белки-акцелераторы, обеспечивающие взаимодействие факторов свертывания на фосфолипидных матрицах (тромбоцитарный фактор 3, микромембраны других клеток), ионы кальция.

Его условно делят на 3 фазы:

1 - многоступенчатое образование тромбопластина,

2 - образование тромбина

3 - конечный этап, где под влиянием тромбина фибриноген вначале превращается в мономеры фибрина, а затем в его полимер, стабилизирующийся активированным фактором XIII.

Номенклатура. По международной номенклатуре все плазменные факторы свертывания обозначаются римскими цифрами в порядке открытия факторов (реже - по функции, фамилиям авторов или больных).

Плазменные факторы:

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

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

III – тканевой тромбопластин,

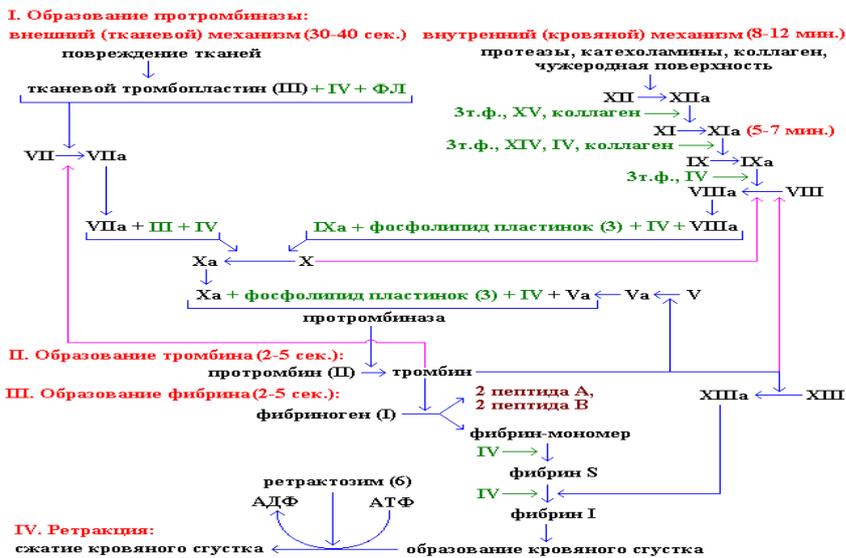
- IV – ионы Ca^{2+} ,
V – плазменный Ас-глобулин, проакцелерин, лабильный фактор,
VI – сывороточный Ас-глобулин, акцелерин, активная форма V фактора,
VII – проконвертин, стабильный фактор, образуется при участии витамина К в печени,
VIII – антигемофильный глобулин А (АГГА),
IX - плазменный компонент тромбопластина, антигемофильный глобулин В, фактор Кристмаса, образуется при участии витамина К.
X – антигемофильный глобулин С, фактор Стюарта-Прауэра, протромбиназа, образуется при участии витамина К.
XI - плазменный предшественник тромбопластина (ППТ), фактор Розенталя, образуется при участии витамина К.
XII – фактор контакта, фактор Хагемана – после активации остается на поверхности поврежденного сосуда, что препятствует генерализации процесса свертывания крови; активирует калликреиновую систему, систему комплемента и фибринолиз.
XIII - фибринстабилизирующий фактор (фибриназа, фибринолигаза, трансглутаминаза), образуется в печени.
XIV – калликреин,
XV - кининоген.

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

По современной каскадно-комплексной теории свертывания крови активация протромбина (фактора II) является результатом многоступенчатого ферментного процесса, в котором последовательно активируются и взаимодействуют между собой различные факторы свертывания. Из них факторы III, VII, IX, X, XI и XII, а также прекалликреин являются ферментами-**протеазами**, а факторы VIII и V - неферментными акцелераторами процесса, ускоряющими взаимодействие и активацию ферментных факторов во много тысяч раз.

Имеются два основных механизма запуска процесса свертывания - внешний и внутренний. Во **внешнем** механизме свертывание крови стимулируется поступлением в плазму **тканевого тромбопластина** (фактора III или комплекса фосфолипид-апопротеин III). Во **внутреннем** механизме свертывание крови происходит без участия тканевого тромбопластина. Пусковым фактором здесь служит фактор XII (Хагемана), активация которого происходит либо вследствие контакта с чужеродной поверхностью (стеклом, металлом) или за счет его ферментного расщепления калликреином, плазмином и др. протеазами, либо при контакте с субэндотелием (коллагеном) и другими компонентами соединительной ткани при травмах, васкулитах, атеросклерозе.

Схема каскадно-комплексного механизма свертывания крови:



Механизм трансформации фибриногена в фибрин. Сущность этого этапа состоит в том, что протеолитический фермент **тромбин** (образованный из протромбина) отщепляет от молекулы фибриногена два пептида А и два пептида В. В результате образуются мономеры фибрина, у каждого из которых имеется 4 свободных связи. Происходит соединение этими связями друг с другом вначале парами (димеры), а затем и в полимер (соединяясь по типу конец в конец и бок к боку) и формируются волокна фибрина. Этот фибрин растворим (в 5-7 М мочеvine и 2% монохлоруксусной кислоте) и обозначается как фибрин S (*soluble*). Под влиянием фактора XIIIa (который также активируется тромбином в присутствии ионов Ca^{2+}) в фибрине образуются дополнительные дисульфидные связи между Y – и а-цепями. Образуется нерастворимый в мочеvine фибрин I (*insoluble*).

Физиологические антикоагулянты - необходимы для поддержания крови в жидком состоянии и для ограничения процесса тромбообразования. Они подразделяются на две основные группы:

1. **первичные**, или самостоятельно синтезируемые и постоянно содержащиеся в крови.
2. **вторичные**, образующиеся в процессе протеолиза при свертывании крови и фибринолизе.

Среди первичных наиболее важны следующие белки-ингибиторы:

Гепарин - естественный антикоагулянт (вместе с фибринолизином является частью физиологической антисвертывающей системы крови). Вырабатывается в базофилах и тучных клетках. Гепарин влияет непосредственно на факторы свертывания крови, блокируя или снижая их активность. При внутривенном введении эффект наступает практически мгновенно и продолжается 4-6 часов. Разрушается гепарин в тканях при участии гепариназы (образуется урогепарин, который выводится через почки). Гепарин обладает антитромбопластиновым, антипротромбиновым и антипротромбиновым влиянием, задерживает переход фибриногена в фибрин,

повышает фибринолиз, в больших дозах тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов, повышает проницаемость сосудов.

Антитромбин III - универсальный ингибитор почти всех ферментных факторов свертывания, в первую очередь тромбина - IIa и Xa. На его долю падает более 75% всей антикоагулянтной активности плазмы. Он является основным плазменным кофактором гепарина и если антитромбина III в крови мало, то вводить больному гепарин для лечения тромбоза нет смысла. При наследственном или приобретенном снижении антитромбина III возникает тяжелое тромбофилическое состояние с рецидивирующими тромбозами магистральных вен конечностей и внутренних органов, тромбоемболиями легочной артерии, инфарктами органов.

Вторичные физиологические антикоагулянты - образуются в процессе свертывания крови и фибринолиза в результате дальнейшей ферментной деградации ряда факторов свертывания. После начальной активации они утрачивают способность участвовать в гемостазе и часто приобретают свойства антикоагулянтов. Так, фибрин адсорбирует и инактивирует большие количества тромбина (и обозначается как **антитромбин I**). Продукты ферментного расщепления фибриногена/фибрина плазмином (фибринолизин) ингибируют как агрегацию тромбоцитов, так и самосборку фибрин-мономеров - т.е. образование фибрина. Адреналин в комплексе с фибриногеном и гепарином превращается из стимулятора агрегации тромбоцитов и свертывания крови в фактор, препятствующий гемокоагуляции и в активатор неферментного фибринолиза.

Фибринолиз - ферментная система (вызывающая асимметричное расщепление фибрина/фибриногена на все более мелкие фрагменты) называется **фибринолитической** или **плазминовой**. Главным компонентом этой системы является фермент **плазмин** (фибринолизин), содержащийся в плазме в виде профермента - плазминогена. Активный плазмин быстро блокируется антиплазминогенами и выводится из кровотока. При введении стрептокиназы или урокиназы уровень плазминогена в крови очень быстро и глубоко снижается в связи с переходом в активный плазмин, а затем в течение 18-28 часов восстанавливается. В организме активация фибринолиза (как и активация свертывания) может быть как по **внешнему**, так и по **внутреннему** пути.

Внутренняя активация фибринолиза (как и свертывания) обусловлена комплексом XIIa или XIIf с калликреином (XIV) и высокомолекулярным кининогеном (XV).

Внешняя активация осуществляется в основном белковым активатором тканевого типа, синтезируемым в сосудистой эндотелии. Его интенсивный выброс происходит при всех видах закупорки сосудов или сжатии их, под влиянием вазоактивных веществ и лекарственных препаратов.

Механизмы и факторы поддержания крови в жидком состоянии. Поддержание крови в жидком состоянии осуществляется благодаря наличию антикоагулянтов, активность которых должна быть выше, чем коагулянтов. С учетом множества факторов свертывания имеется мощная система **антикоагулянтов**. В ней есть антитромбопластины, антитромбины, ферменты, препятствующие переходу фибриногена в фибрин. При попадании **тромбина** в кровь он раздражает хеморецепторы сосудистой стенки. Отсюда раздражение рефлекторным путем передается в продолговатый мозг и в итоге происходит выброс из сосудистой стенки гепарина и гепариноподобных антикоагулянтов, которые задерживают образование фибрина и перевод его в фибриноген (шаровидной формы). За открытие этого механизма академик Б.А.Кудряшов получил Ленинскую премию.

Лабораторные показатели для определения опасности кровотечения или тромбоза:

I. Интегральные показатели, дающие суммарное представление о системе свертывания.

- а) общие показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза,
 1. механическая устойчивость капилляров (проба щипка, количество петехий),
 2. длительность кровотечения из прокола пальца или мочки уха,
 3. показатели агрегации тромбоцитов.
- б) показатели коагуляционного гемостаза: время свертывания крови (4-8мин), изменяется при грубых нарушениях: удлиняется при гемофилии, укорачивается при тромбозах.

II. Пробы, характеризующие отдельные этапы коагуляционного или тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. Определение отдельных фаз гемостаза:

I фаза:

- а) время рекальцификации плазмы 1.5 - 2 мин, на его основе разработан
- б) аутокоагуляционный тест - из крови больного готовят гемолизат в гипотоническом растворе Ca^{2+} и определяют его **тромбопластическую** активность по отношению к плазме больного или донора, исследуют динамику свертывания плазмы.
- в) толерантность плазмы к гепарину.
- г) тромбопластиновый тест, показывающий активность тромбопластина и если при аутокоагуляционном тесте определили нормальные показатели II и III фаз свертывания, то изменения теста будут связаны только с патологией I фазы.

II фаза:

- а) **протромбиновый тест** - к цитратной плазме добавляют тканевой (уже активный) тромбопластин, который активизирует II и I факторы. Определяют протромбиновое время больного (в норме 13-15 сек). Но поскольку тромбопластин при хранении разрушается, то определяют

протромбиновый индекс при одновременном определении ???? протромбиновое время здорового $\cdot 100 = \%$. Норма 80-100%, меньше протромбиновое время больного ???? гипокоагуляция, больше - гиперкоагуляция. И поскольку факторы V, VII, VIII и X синтезируются в печени, то тест характеризует ее белково-образовательную функцию.

б) **тромбиновый тест** - при добавлении к плазме тромбина - удлинение времени свидетельствует об увеличении антикоагулянтов или уменьшении фибриногена.

III фаза:

а) определение количества фибриногена,

б) определение тромботеста.

III. Активность отдельных факторов свертывания или антикоагулянтов.

1: определение антикоагулянтов:

а) антитромбиновой активности по тромбиновому тесту 20-32 сек,

б) определение свободного гепарина по ускорению тромбинового времени после связывания гепарина и ему подобных антикоагулянтов протаминсульфатом 5-10 сек,

в) определение фибринолитической активности плазмы по времени растворения стандартного сгустка фибрина: за час растворяется 10-25 %,

2: а) определение количества тромбоцитов $200-400 \cdot 10^9/\text{л}$,

б) определение индекса ретракции кровяного сгустка (0.3-0.5/час).

в) скорость адгезии определяется по тому, сколько тромбоцитов останется во взвеси после контакта со стеклянными бусами или стеклом - снижение адгезии - склонность к кровоточивости, повышение - к тромбозам,

г) агрегация тромбоцитов: **спонтанная** (естественная) и **индуцированная**. Определяют по изменению оптической плотности взвеси тромбоцитов. Чем выше агрегация, тем больше изменяется оптическая плотность. Норма - 18-20%.

Тема №22 «Патофизиология гемостаза»

1. Формы патологии гемостаза, их причины, патогенез.

2. Лабораторная диагностика и принципы патогенетической терапии

Формы патологии гемостаза:

а) внутрисосудистый тромбоз - как патология свертывания крови,

б) кровоточивость (геморрагические диатезы),

в) комбинация обеих форм - ТГС, ДВС - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Текучесть крови является физиологическим состоянием и обеспечивается равновесием двух противоположных тенденций: коагуляции и фибринолиза.

Каждая из этих функций в норме является результатом равновесия между парами активаторов, действующих на некий субстрат, и их ингибиторов. Например, тенденция к гиперкоагуляции и образованию фибрина может быть следствием *как усиления активаторов* коагуляции или *ингибиторов лизиса*, так и результатом *снижения активности ингибиторов коагуляции* или *активаторов лизиса*. Соответственно тенденция к гипокоагуляции или дефибринации связана с противоположными причинами. Патологический эффект избытка (**тромбоз** - thrombosis) или недостаточности (**геморрагии** - haemorrhagiae) может провоцироваться самыми различными факторами.

Гемостаз - остановка кровотечения - является гармоничным, локализованным и обратимым результатом нарушения равновесия в виде временной гиперкоагуляции.

Внутрисосудистая патологическая коагуляция (тромбоз) наступает при беспорядочном, распространенном, продолжительном и часто необратимом нарушении равновесия. Оба феномена являются по-сути физиологическими или патологическими "повреждениями", возникающими в результате действия одних и тех же механизмов и подвержены одинаковым влияниям. Изменяются лишь род, интенсивность и сочетание причин, порождающих данное явление.

Когда возникает состояние гиперкоагуляции, появляются условия, благоприятствующие образованию фибрина. Он локализуется там, где стаз и сосудистые повреждения становятся решающими факторами.

Внутрисосудистое тромбообразование - тромбоз - это прижизненное свертывание крови в просвете сосуда. Тромбоз вызывает прижизненное расстройство кровообращения в тканях. В 50% случаев гибель человека связана с тромбозом сосудов. В основе патогенеза тромбоза лежат повреждения стенок сосудов, изменения функционального состояния системы гемостаза и замедление кровотока. Первопричиной тромбозов считают повреждение сосудистой стенки, на фоне которого происходит **адгезия и агрегация тромбоцитов** с образованием первичного тромба, а также активация синтеза простагландинов в тромбоцитах, свертывающей системе крови, локальная гиперкоагуляция, высвобождение фактора XIII и локальное торможение фибринолиза.

Повреждение стенок сосудов может быть **структурным** (в результате травмы, инфекций, реакции антиген-антитело и др.), и **функциональным** (снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки при воздействии адреналина, норадреналина и кортизола при эмоциональном стрессе, а также активации перекисного окисления липидов при воздействии ионизирующего излучения, ожогах, атеросклерозе).

В патогенезе при структурных повреждениях создаются локальные условия для агрегации тромбоцитов и активации фактора XII. Однако при высокой скорости кровотока и антитромбогенной активности стенки сосуда, из которой постоянно в кровь выделяется простациклин, условия

для возникновения тромбоза отсутствуют. При функциональном повреждении устраняется ингибирующее тромбогенез действие стенки сосуда, создаются условия для ускорения свертывания крови, спонтанной агрегации тромбоцитов и развивается тромбоз.

Тромбоз возникает чаще при нарушении биологической надежности системы гемостаза при повреждении ее регуляторных механизмов, ведущем к предтромбозному состоянию (тромбофилии). Тромбофилия возникает вследствие изменения одного или нескольких компонентов системы гемостаза, т.е. активации внешней и внутренней систем; вот наиболее типичные примеры такого повышения активности факторов свертывания и обстоятельства их аномального присутствия в крови:

1. тканевой тромбопластин (фактор III), поступающий из травмированных тканей, при рассасывании гематомы, введении в кровообращение жидкостей, обладающих высокой тромбопластической активностью (при акушерском вмешательстве, при резком гемолизе, спровоцированном микробными токсинами, изо- или аутоантителами, несовместимости крови).

2. эндогенная активация XII фактора в сосудах, в отечных зонах эндотелия при травмах, продолжительном капиллярном стазе.

3. увеличение числа тромбоцитов, усиление их элементарных свойств - адгезии и агрегации.

Причины внутрисосудистого тромбоза:

1. **Патология сосудистой стенки** (интимы и средней части):

а) атеросклероз (поражение сосуда с повышением агрегации тромбоцитов) и гипертоническая болезнь (спазм сосуда) (в 80% болезней - тромбоз),

б) воспалительные поражения сосудов, ревматизм (50% сопровождается тромбозом),

в) послеоперационные тромбозы (при тяжелых операциях под общим наркозом - нарушение регуляции системы гемостаза по Кудряшову),

г) **инфаркт миокарда** - и спазм и тромбоз,

д) при распаде злокачественных опухолей (повышение тканевого тромбопластина),

е) сахарный диабет (поражение сосудов и физико-химические сдвиги крови).

Кроме того, есть условия, способствующие тромбозу - **эмоциональный стресс, эндокринные заболевания, ожирение, общий наркоз, гиподинамия** (ведь движение *активирует фибринолиз*), а с возрастом колебания фибринолиза становятся монотонными и не обеспечивают необходимого уровня.

В патогенетической цепи важнейшая пусковая роль принадлежит:

1. **патологии сосудистой стенки и повышению агрегации тромбоцитов** (а дальше - обычным путем недостаточность антикоагулянтов и фибринолиза и повышение коагуляции системы крови).

2. замедление скорости кровотока (при спазме в артериях и стазе в венах).

3. повышение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов.

4. понижение антикоагуляционной активности крови и тканевых образований, причем именно на фоне повышения активности коагулянтов (*а ведь в норме свертывание и лизис сгустка гармоничны*). Т. о. причины внутрисосудистого тромбоза связаны с различными заболеваниями.

Отличия внутрисосудистого тромбоза и защитного гемостаза:

Признак	Лейкоз	Лейкемоидная реакция
Причинный фактор	Неизвестен	Часто известен (сепсис, дизентерия, скарлатина, дифтерия, гнойная инфекция, крупозная пневмония, метастазы С-ч в костный мозг, некоторые стадии лучевой болезни и др.)
Антибактериальная терапия	Не дает эффекта	Дает эффект
Характер изменений	Необратимый	Временный, обратимый
Трансформация в опухоль	Трансформируется	Не трансформируется
Изменения в костном мозге	Бластная метаплазия соответствующего ростка	Реактивная гиперплазия лейкопоэтической ткани
Изменение красного и тромбоцитарного ростка	Есть	Нет
Метастазирование клеток	Есть (лейкемические инфильтраты)	Нет

Лабораторная диагностика позволяет установить сдвиги в крови:

- 1) повышение в 1.5 раза скорости свертывания крови, рекальцификации плазмы и изменения аутокоагуляционного теста,
- 2) повышение в 2 раза агрегационной способности тромбоцитов,
- 3) снижение на 70-80% фибринолитической активности крови,
- 4) томография, ангиография,
- 5) клинически - тромб в венах - застой, в артериях - боль.

Принципы патогенетической терапии:

1. Повышение активности антикоагулянов (введение гепарина и активаторов фибринолиза - уро- и стрептокиназы), но затем отмена гепарина вызовет реакцию всех систем в виде противодействия,

2. Снижение активности коагулянтов (путем введения антикоагулянтов непрямого действия, подавляющих синтез коагулянтов в печени - дикумарин - эта терапия управляемая, легкая, если нет угрозы тромбоза),

3. Введение препаратов, снижающих агрегационную способность тромбоцитов (антиагреганты), ацетилсалициловая кислота.

4. Активация фибринолиза трипсином (как ферментом, расщепляющим белок) требует постоянного введения, но в большом количестве (может быть сенсбилизация организма). Сам фибринолизин не проникает внутрь сгустка (его активируют урокиназа, стрептокиназа).

Современная терапия тромбоза - применение ферментов (трипсина), иммобилизованных на мелких индифферентных частицах (1-2 мкм). Они оседают в участках замедления кровотока и эффект - на несколько дней (а доза снижается в 200-400). *Стрептодеказа* - препарат стрептокиназы - Чазов (Ленинская премия), но выпуск сложен, *наш приоритет*, более 10 лет работали десятки НИИ.

5. Хирургическое удаление или рассечение тромба через катетер.

Геморрагические диатезы (ГД) - группа наследственных или приобретенных болезней, основным признаком которых является кровоточивость. Механизм развития ГД - разнообразен и связан с патологией различных компонентов свертывающей системы (плазменных и тромбоцитарных), усилением фибринолиза, наличием ДВС, циркуляцией в крови антикоагулянтов, повышенной проницаемости сосудов или аномалией сосудистой стенки. Каждый из этих механизмов может быть первичным либо сопровождать другие заболевания. Первичные ГД относят к семейно-наследственным заболеваниям, характерный признак которых - дефицит какого-либо одного фактора свертывания крови (VIII). Вторичные, симптоматические ГД характеризуются недостаточностью нескольких факторов свертывания крови.

Классификация по механизму возникновения:

1. ГД, связанные с патологией *тромбоцитов* – тромбоцитопатии = 80%;
2. ГД, связанные с патологией *коагуляционного гемостаза* - коагулопатии;

3. ГД, связанные с патологией *сосудистой стенки* - вазопатии.
Это очень важно знать, чтобы правильно распознать и лечить.

Формы тромбоцитопатии:

I. Тромбоцитопении - как наиболее частые и яркие проявления спонтанных кровотечений. В норме 200-400 тыс/мкл, меньше 70000 - угроза кровотечений и меньше 30000 - критическая величина (в сутки 30000 тромбоцитов потребляется сосудистой стенкой).

Причины:

1. нарушение выработки тромбоцитов в костном мозге (болезнь Верльгофа) или эссенциальная тромбоцитопения при нарушении:

а) отшнуровывания тромбоцитов от мегакариоцитов, лейкозы, радиация, инфекции и интоксикации, злокачественные опухоли КМ, химиопрепараты - цитостатики, и

б) нарушение созревания мегакариоцитов в КМ.

2. гибель тромбоцитов в кровеносном русле при воздействии аутоантител, при инфекциях, интоксикациях, при повышении функции селезенки,

3. усиление потребления тромбоцитов при ДВС - тромбоцитопатия потребления.

Лабораторная диагностика:

1. с учетом того, что для патологии тромбоцитов характерны точечные кровоизлияния (петехии, а у детей - распространенные тромбоцитопенические пурпуры) - производят исследование костного мозга,

2. исследование содержания количества тромбоцитов в крови и тесты:

а) удлинение времени кровотечения,

б) снижение механической устойчивости капилляров (в связи с нарушением питания сосудистой стенки),

в) снижение ретракции сосудистого сгустка,

г) снижение адгезии и агрегации тромбоцитов.

Патогенетическая терапия - заместительная - введение свежей крови или тромбоцитарной массы.

II. качественные изменения тромбоцитов:

1. нарушение способности тромбоцитов к адгезии, агрегации и выделению факторов свертывания крови (дистромбоцитозы при тромбоцитарных лейкозах)

2) недостаток 3 фактора - тромбопластического - тромбоцитодистрофия,

3) недостаток 6 фактора - ретрактозима - тромбоцитоастения.

Диагностика. Если количество тромбоцитов в норме, но восстановление свертываемости крови происходит при добавлении свежей крови - недостаток 3 фактора, а по ретракции сгустка судят о недостатке 6 фактора.

Коагулопатии.

В основу рабочей классификации может быть положена схема нормального свертывания крови. Тогда заболевания можно сгруппировать соответственно фазам свертывания крови:

- ГД (коагулопатии), обусловленные нарушением первой фазы свертывающей системы (дефицит факторов VIII, IX, XI и XII), наличием в крови ингибиторов к факторам VIII (гемофилия А) и IX (гемофилия В), дефицит тромбоцитарного компонента тромбопластинообразования, ангиогемофилия.

Гемофилия - характеризуется кровоточивостью крупных сосудов – кровоподтеки (90% у детей). Гемофилия передается женщинами, а проявляется у мужчин. У детей гемофилия проявляется в большей степени поражением сосудов, поскольку в них есть травматизация поверхностей, суставы распухают - анкилоз, сильные боли, ограничение движения → инвалидность. Патогенез - плохо активируются факторы свертывающей системы крови, или развивается их иммунное поражение.

Лабораторная диагностика - клинически - кровоподтеки, замедление свертывания крови, снижение тромбопластической активности крови.

Лечение - замещение недостающего фактора (свежая плазма или криопреципитаты или конкретные факторы - VIII, IX) И 10-20% от нормы вполне достаточно.

- ГД, обусловленные нарушением второй фазы свертывающей системы крови: дефицит плазменных компонентов тромбообразования - факторов II, V, VII и X при патологии печени, наличие антагонистов тромбообразования (антитромбин I - фибрин, антитромбин II - гепарин, антитромбины III, IV, V, VI), наличие антагонистов к факторам протромбинового комплекса (II, V, VII, X).

Коагулопатия с поражением протромбинового комплекса напоминает гемофилию - гемофилоидные обширные кровоподтеки (при недостаточности витамина К, циррозах, желтухах), передозировке гепарина.

Лабораторная диагностика - снижение протромбинового индекса.

Терапия - замещение недостающего фактора или блокада гепарина протамин-сульфатом.

- ГД с нарушением III фазы. Причины:

- а) нарушение образования фибриногена при патологии печени или РЭС,

- б) усиленное потребление фибрина при тромбозе, ДВС-синдром,

- в) патологическое усиление фибринолиза. Может быть врожденная недостаточность XIII фактора. Течение тяжелое.

Лабораторная диагностика - определение фибриногена и его фракций, уровня фибринолиза.

Терапия - введение фибриногена и при необходимости - блокада фибринолиза.

Вазопатии.

Причины:

- а) врожденные (недостаток коллагена в сосудистой стенке),
- б) приобретенные - недостаток витамина С (цинга), инфекционно-воспалительные и аллергические поражения сосудистой стенки.

Заболевания, в основе которых лежит преимущественно воспалительное поражение стенок сосудов с различными клинико-патологическими проявлениями. Они могут быть распространенными и локализованными, по течению - острыми, подострыми (рецидивирующими) и хроническими. Васкулиты весьма разнообразны по этиологии, патогенезу и симптоматике. Однако основу их патогенеза составляют иммунопатологические изменения, связанные с аллергическими реакциями немедленного и замедленного типов. Для немедленного свойственна фиксация иммуноглобулинов и комплемента в стенках сосудов (повышается сосудистая проницаемость - фибриноидный некроз), для замедленного типа - лимфо-гистоцитарный состав периваскулярных инфильтратов. Закономерна следующая патогенетическая цепь: васкулит → нарушение микроциркуляции → повреждение тканей → дистрофические изменения вплоть до некроза, а при хроническом процессе - склероз.

По классификации Л.Попова:

1. инфекционный васкулиты (локальные инфекции, туберкулез),
2. токсико-аллергические васкулиты (чаще лекарственные, некоторые формы узловатой эритемы, токсические пурпуры),
3. анафилактические васкулиты (Санарелли-Швартцмана),
4. аллергические васкулиты (обусловленные светом, лучистой энергией, метеорологическими влияниями, теплом и др.).

Лабораторная диагностика - по характеру точечных кровоизлияний, по снижению механической устойчивости капилляров и других показателей тромбоцитарного звена.

Терапия направлена на устранение причины заболевания.

Тромбо-геморрагический синдром (ДВС) - неспецифический общепатологический процесс первоначальной гиперкоагуляции, связанный с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов. Образуется тромбин и множество микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах. Наиболее частые причины:

- 1) тяжелая патология,
- 2) гипоксия тканей и клеток крови с активацией тканевого тромбопластина при гибели тканей,
- 3) травматизации,
- 4) иммунные повреждения тканей,
- 5) действию бактериальных токсинов,
- 6) при шоке,

- 7) ожоге,
- 8) распаде злокачественных опухолей,
- 9) массивном распаде эритроцитов и лейкоцитов,
- 10) тяжелой акушерской патологии.

Внутрисосудистое свертывание часто сочетается с активацией фибринолитической системы, расщеплением фибрина и фибриногена, высвобождением продуктов деградации фибрина (ПДФ) .. Этот процесс сопровождается сильной вазомоторной реакцией и не заканчивается до тех пор, пока коагуляционный механизм и вазомоторный аппарат не нормализуются и последние продукты деградации фибрина/фибриногена не будут удалены из крови.

Патогенез I фазы связан с резким повышением тромбопластической активности в сочетании с повреждением сосудистой стенки. Это приводит к диссеминированному тромбозу мелких и мельчайших сосудов, потреблению факторов свертывания крови - коагулопатия и тромбоцитопения потребления, потреблению естественного антикоагулянта крови - антитромбина III ..

Происходит истощение свертывающей, калликреин-кининовой и др. систем, гипоксия, ацидоз, дистрофия и глубокая дисфункция органов, интоксикация организма продуктами белкового распада и др. метаболитами тканей.

Активируются антикоагулянты и антиагреганты, активируется фибринолиз и происходит репаративное расплавление сгустков, направленное на восстановление проходимости сосудистых каналов. Однако активация фибринолиза принимает, как правило, генерализованный характер и лизируются не только микротромбы, но и повреждаются циркулирующие факторы свертывания крови, что еще больше усугубляет коагулопатию и развивается повторное кровотечение, остановить которое чрезвычайно сложно. Помимо прямого воздействия на свертывание крови, ПДФ блокируют сократительную способность гладких мышц.

Т.о. выделяют 2 фазы: гипер - и гипокоагуляции и соответственно фазам строится лабораторная диагностика:

В I фазу выявляется ускорение свертывания крови, повышение тромбопластической активности, а во II фазу - резкое снижение факторов II и III фазы вплоть до афибриногенемии (коагулопатия потребления).

Патогенетическая терапия - введение свежей плазмы, крови под защитой гепарина, подавление фибринолиза эпсилонаминокапроновой кислотой.

В клинической практике далеко не всегда можно разграничить фазы синдрома ДВС, и поэтому целесообразно различать клинические формы ДВС: острую, подострую и хроническую. К острой и подострой формам можно отнести:

- геморрагические проявления - петехиальные кровоизлияния в месте инъекций, в склереу глаз, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, профузные кровотечения из матки;
- тромботические проявления - некроз кожи в области кончика носа и мочки уха, внезапная ишемия конечностей, постинфарктные пневмонии, тромбозы магистральных сосудов;
- нарушения функции почек (олигоурия и анурия);
- нарушение функции ЦНС (эйфория, отсутствие критической оценки окружающего, дезориентация и оглушенность вплоть до комы);
- нарушения внешнего дыхания (одышка, акроцианоз, снижение артериализации крови и артериовенозной разницы по кислороду);
- внутрисосудистый гемолиз.

При острой форме синдрома ДВС на первое место выходят явления гипотонии, выраженной кровоточивости, шока, а при хронической - нарушения функции отдельных органов.

В клинике возможна экспресс диагностика нарушения коагуляции:

1. Время свертывания по Ли-Уайту - 1 мл венозной крови помещают в пробирку и каждые 30" пробирку наклоняют в одну и ту же сторону. На секундомере отмечают время образования полноценного сгустка: в норме у доноров 6.30"-10 мин; у рожениц 5-6 мин.

2. Метод определения фибриногена в крови по Мочабели: в пробирку помещают несколько мл венозной крови и:

- а) уровень фибриногена в пределах нормы, если свернувшаяся кровь (уровень эритроцитов и плазмы) при наклоне пробирки не меняет форму;
- б) уровень фибриногена упал - при наклоне пробирки плазма сохраняет горизонтальное положение, эритроциты не изменились;
- в) фибриногена нет, поверхности эритроцитов и плазмы при наклоне пробирки сохраняют горизонтальное положение.

Открыт ДВС в 1957 г. Марией Семеновной Мочабели.

Дополнительные механизмы гемокоагуляции. Наряду с основными механизмами свертывания крови в организме имеются дополнительные (резервные) пути, включающиеся "по требованию" в ответ на повреждение тканей, бактериально-паразитарную агрессию и т.д. Этот механизм участвует в отграничении и изоляции очага поражения от остальных частей организма. Наиболее важным является макрофагально-моноцитарный. В норме эти клетки практически не продуцируют факторов свертывания крови и фибринолиза. Однако при активации эндотоксином и другими бактериальными продуктами, иммунными комплексами, компонентами системы комплемента, продуктами тканевого распада тканевые макрофаги и циркулирующие моноциты начинают вырабатывать и секретировать большое количество тканевого тромбопластина (апопротеина III), всех К-витаминзависимых факторов, фактора, активирующего тромбоциты и активный Ха фактор. Но эти

эффекты локально ограничиваются фибринолизом, активатор которого также продуцируется макрофагами.

Тема №23 «Патофизиология системы дыхания»

1. Понятие о системе дыхания, принцип регуляции.
2. Дыхательная недостаточность.
3. Виды, этиология и патогенез одышки.
4. Виды, этиология и патогенез отека легких.
5. Пневмоторакс.
6. Виды, этиология и патогенез периодического дыхания.

Дыхание (*respiratio*) - это совокупность процессов, обеспечивающих поступление в организм кислорода, использование его в биологическом окислении органических веществ и удаление углекислого газа. В результате биологического окисления в клетках освобождается энергия, идущая на обеспечение жизнедеятельности организма. Достаточно прекратить доступ кислорода к коре головного мозга на 5-6 минут, как в ней развиваются необратимые изменения.

Сущность дыхания заключается в обмене газов между организмом и внешней средой. В организм поступает кислород и выделяется углекислый газ как конечный продукт окислительных процессов в тканях. В физиологии условно этот процесс можно разделить на внешнее дыхание, транспорт газов кровью и тканевое (внутреннее) дыхание. Однако в патологии такое подразделение очень важно:

- 1) для понимания и особенно
- 2) распознавания места и характера повреждения.

Внешнее дыхание:

- а) газообмен в альвеолах между легкими и внешней средой;
- б) обмен между газами альвеол и газами крови;
- в) транспорт газов кровью к тканям и клеткам - конкретно к функциональным элементам органов.

Основной механизм одностороннего поступления кислорода в альвеолы-кровь-ткани состоит в градиенте парциального давления. Во вдыхаемом воздухе кислорода 20-21%, азота 78.5% и углекислого газа 0.04% и при атмосферном давлении 760 мм рт. ст. давление кислорода равно 159 мм рт. ст. В альвеолярном воздухе его 102, в капиллярах - 80 и в тканях - 0 мм рт. ст.

Тканевое (внутреннее) дыхание - потребление кислорода функциональными элементами органов.

В понимании механизмов нарушения дыхания очень важно исходить из того, что вдох является активным процессом. Именно сокращение дыхательных мышц ведет к подъему ребер, увеличению объема грудной клетки, еще большему падению отрицательного давления в плевральной полости. Давление падает настолько, что разница в давлениях в альвеолах

и плевральной полости превышает эластическую тягу легких, это ведет к растягиванию легких, расширению альвеол. Очень важно найти место повреждения. Наиболее частым проявлением патологии дыхания является нарушение его регуляции.

Регуляция дыхания осуществляется рефлекторно и гуморально. Система дыхания (как и любая другая) имеет:

1. афферентное звено - рецепторный воспринимающий аппарат - рецепторы в альвеолах легких (являющиеся механорецепторами, образованными блуждающим нервом), рецепторы тройничного нерва, верхних дыхательных путей и слизистой носа. Рефлекторное изменение дыхания может быть вызвано с рефлексогенных зон сосудистого русла - аорты, каротидного синуса и особенно с *glomus caroticum*.

2. центральное звено представлено дыхательным центром.

Дыхательный центр состоит из 2 частей:

1) инспираторной - регулирующей вдох и

2) экспираторной - регулирующей выдох.

Основная часть дыхательного центра расположена в продолговатом мозгу и связана с гипоталамусом, спинным мозгом и корой головного мозга.

3. исполнительная часть:

1) дыхательные пути - трахея, бронхи;

2) легкие;

3) грудная клетка;

4) межреберные дыхательные мышцы;

5) диафрагма и мышцы брюшного пресса.

Дыхательная недостаточность (*insufficiencia respiratoria*) - это состояние организма, при котором *либо не обеспечивается* поддержание нормального газового состава крови, *либо* последнее достигается за счет напряженной работы компенсаторных механизмов: увеличением минутного объема дыхания за счет глубины и частоты его - то есть одышки; учащением сердечных сокращений, увеличением сердечного выброса, изменением скорости кровотока, увеличением количества эритроцитов и гемоглобина, что приводит к снижению функциональных возможностей организма.

Виды дыхательной недостаточности: дыхательную недостаточность по этиологическим признакам разделяют на центрогенную, нервно-мышечную, торако-абдоминальную, бронхолегочную и диффузионную.

Центрогенная дыхательная недостаточность вызывается нарушением функций дыхательного центра (поражение ствола головного мозга при травме или заболевании, угнетение центральной регуляции дыхания в результате отравления наркотиками, барбитуратами).

Нервно-мышечная дыхательная недостаточность может быть в следствие расстройства деятельности дыхательных мышц при

повреждении спинного мозга, двигательных нервов и нервно-мышечных синапсов.

Торако-диафрагмальная дыхательная недостаточность обусловлена расстройствами биомеханики дыхания вследствие патологических состояний грудной клетки, высокого стояния диафрагмы, наличия плевральных спаек, сдавления легкого кровью, воздухом и т.п.

Бронхолегочная дыхательная недостаточность наблюдается при развитии патологических процессов легких и дыхательных путях и может быть вызвана острой или хронической пневмонией, эмфиземой, туберкулезом, опухолью и др.

Причинами диффузионной дыхательной недостаточности являются пневмокониоз, фиброз и шоковое легкое, при котором вследствие глубоких нарушений периферической микроциркуляции образуются агрегаты форменных элементов крови, вызывающие микроэмболию спазмированных легочных капилляров.

У детей развитию дыхательной недостаточности способствуют ряд анатомо-физиологических особенностей:

- относительно более низкая возбудимость дыхательного центра в условиях гипоксии и гиперкапнии;
- мягкость ребер и податливость грудной клетки;
- слабость дыхательной мускулатуры;
- высокое стояние диафрагмы;
- узость дыхательных путей (носовых ходов, гортани, трахеи, бронхов);
- богатая васкуляризация слизистой оболочки дыхательных путей и легких;
- значительное развитие междольковой соединительной ткани;
- недостаточное развитие эластической ткани в легких и стенках бронхов; высокий порог чувствительности хеморецепторов.

Различают острую и хроническую дыхательную недостаточность.

Для острой характерно быстрое нарастание симптомов, раннее проявление нарушения психики, связанное с гипоксией. Кожа гиперемирована с цианотическим оттенком, влажная. Цианоз усиливается при малейшей нагрузке. Острая дыхательная недостаточность всегда требует срочной и активной терапии, т.к. представляет угрозу для жизни больного.

Хроническая дыхательная недостаточность развивается в течение длительного времени за счет компенсаторных механизмов, поддерживающих жизнедеятельность организма. Она характеризуется одышкой, слабостью при нагрузках, ограничением активности и работоспособности.

Возникающая при хронической дыхательной недостаточности гипоксемия часто сочетается с гиперкапнией, полицитемией, увеличением вязкости крови, гиперфункцией правого желудочка,

отеками. Венозное и ликворное давление повышены. Развивается гипоксическое поражение паренхиматозных тканей.

Патогенез дыхательной недостаточности:

Различают 3 вида механизмов нарушения внешнего дыхания, ведущих к дыхательной недостаточности:

- а) нарушение альвеолярной вентиляции;
- б) нарушение диффузии газов через альвеоло-капиллярную мембрану;
- в) нарушение вентиляционно-перфузионных отношений.

Вентиляционная дыхательная недостаточность - нарушение соотношения между силами, обеспечивающими вентиляцию легких, и сопротивлением их раздуванию со стороны грудной стенки, плевры, легких и дыхательных путей. Затруднения вентиляции могут быть рестриктивного, обструктивного или нервно-регуляторного характера:

Рестриктивные (ограничительные) нарушения - при снижении растяжимости легких при пневмонии, ателектазе, фиброзе, отеке и застойных явлениях в легких, полной закупорке крупных бронхов, после удаления части легкого.

Обструктивные нарушения вентиляции наблюдаются в результате снижения проходимости бронхов мелкого калибра из-за уменьшения их просвета: спазм бронхиальной мускулатуры, отек слизистой и скопление мокроты в просвете бронхов. В первую очередь нарушается выдох вследствие некоторого сужения бронхов.

Диффузионная недостаточность может быть связана:

- а) с уменьшением поверхности или площади диффузии (резекция легочной ткани, эмфизема, фиброз легких),
- б) с нарушением диффузии газов.

Вентиляционно-перфузионные нарушения возникают вследствие:

- а) неравномерности вентиляции - гипервентиляция одних и гиповентиляция других,
- б) нарушения кровообращения в малом круге.

Виды, этиология и патогенез одышки.

Одним из наиболее частых функциональных проявлений патологии дыхания является одышка (dyspnoë) - нарушение частоты, глубины и ритма дыхания, сопровождающееся субъективным ощущением недостатка кислорода.

Причины и механизмы одышки:

1. Гиперкапния - повышение содержания CO_2 в артериальной крови. В норме парциальное давление (pCO_2) составляет 38-40 мм рт. ст. и является очень постоянной величиной, как и рН крови. Повышение pCO_2 артериальной крови всего на 2 мм рт. ст. ведет к увеличению легочной вентиляции на 10 л/мин, и нормализации pCO_2 .

2. Снижение pO_2 в крови ведет к гипоксии и возбуждению дыхательного центра - гипервентиляции и вымыванию CO_2 из крови. При этом чувствительность дыхательного центра к CO_2 резко повышается. В

результате при возвращении к условиям нормального атмосферного давления возникает стадия одышки. Такое явление может быть после искусственной гипервентиляции на ИВЛ при реанимации. Еще более важным этиологическим фактором в механизме одышки является гипоксемия, вызывающая резкое возбуждение дыхательного центра. Одновременно возникает нарушение функции коры головного мозга. В результате поступающая в кору головного мозга импульсация из дыхательного центра оценивается неадекватно, извращенно.

Виды одышки:

1) полипноэ - частое и глубокое дыхание при болевом раздражении, мышечной работе. Имеет компенсаторное значение.

2) тахипное - частое, но поверхностное дыхание при раздражении альвеол легких, при пневмонии, отеке и застойных явлениях.

3) брадипное - глубокое и редкое дыхание (стенотическое) при затруднении прохождения воздуха через верхние дыхательные пути, трахею, бронхи. Альвеолы заполняются медленно, раздражение их слабое и медленно наступает смена вдоха на выдох (замедление рефлекса Геринга-Брейера).

4) апное - остановка дыхания.

Если при одышке затруднен вдох - инспираторная - при затруднении прохождения воздуха через ВДП (истинный круп при дифтерии, закупорка бронха).

При затруднении выдоха - экспираторная - характерна при поражении легочной ткани, особенно при потере ее эластичности (эмфизема легких).

Нередко одышка бывает смешанная - когда затруднен вдох и выдох.

Отек легких (*oedema pulmonum*) - тяжелое патологическое состояние, обусловленное обильным пропотеванием жидкой части крови в интерстициальную ткань легких, а затем и в альвеолы, ведущее к тяжелому удушью, цианозу, kloкочущему дыханию, асфиксии и гибели организма.

Смертность при отеке легких составляет от 20 до 50%. А при развитии отека легких в остром периоде инфаркта миокарда, осложненного кардиогенным шоком или при сочетании отека легких с анафилактическим шоком смертность достигает 90 %.

По скорости развития отека легких различают:

Молниеносную форму, которая заканчивается гибелью организма в течение нескольких минут.

Острый отек легких, продолжающийся 2 - 4 часа и затяжной отек легких, может длиться несколько суток.

Этиология отека легких:

1) Недостаточность левого желудочка сердца, ведущая к резкому подъему давления в легочных капиллярах в результате застоя крови в малом круге кровообращения – так называемые кардиогенные факторы. На первом месте стоит инфаркт миокарда. Пропотевание богатой белком

жидкости в легочную ткань возникает тогда, когда гидростатическое давление в капиллярах легких достигает уровня коллоидно-осмотического давления крови и особенно, если превышает его. Если же этому предшествует гипоксия капиллярной стенки, то наступает повышение проницаемости капилляров и отек легких развивается при более низком гидростатическом давлении.

Клинически отеку легких предшествуют приступы сердечной астмы (особенно ночью во время сна) в результате усиления деятельности правого желудочка и повышения кровенаполнения легких венозной кровью.

2) Введение большого количества (до нескольких литров) крове- и плазмо-заменителей (после кровопотери) без соответствующего контроля за диурезом. Особенно опасно излишнее введение безбелковых жидкостей - физраствора, который не только повышает гидростатическое давление, но и понижает коллоидно-осмотическое давление крови.

3) Резкое снижение давления в плевральной полости (после быстрого удаления плеврального трансудата).

4) Различные интоксикации, вызывающие повышение проницаемости сосудистой и альвеолярной стенки: ● при острых пневмониях; вдыхании токсических агентов (например боевых отравляющих веществ удушающего действия - фосген, дифосген, угарный газ);

● диффузное поражение капиллярной стенки эндотоксинами при тяжелых инфекционных заболеваниях (тифы, грипп, дифтерия).

● почечный отек легкого при недостаточности функции почек, печеночный, действие вазоактивных соединений - гистамин, серотонин, простагландин.

5) Альвеолярная гипоксия, вызывающая нарушение тонуса легочных сосудов, который регулируется парциальным давлением кислорода в альвеолах. Это может быть при глубоком угнетении дыхательного центра (наркоз, отравление снотворными, психотропными веществами и т.п., при кровоизлияниях в мозг, опухолях, менингитах, энцефалитах, эклампсии).

6) Аллергический отек легких возникает по типу аллергии немедленного типа, обычно сопутствует анафилактическому шоку, развивается молниеносно и приводит к гибели организма в течение нескольких минут.

Патогенез отека легких. В патогенезе отека легких основное значение имеют следующие факторы:

● острое повышение гидростатического давления в капиллярах малого круга кровообращения;

● повышение проницаемости капиллярной стенки;

● снижение коллоидно-осмотического давления плазмы крови;

● быстрое падение внутриплеврального давления;

● нарушение центральной и рефлекторной регуляции:

а) тонуса сосудов легких,

б) проницаемости сосудистой стенки, скорости кровотока, лимфооттока от легочной ткани.

Все эти факторы обычно действуют в сочетании друг с другом. В то же время каждый из них может иметь ведущее значение.

Главное или ведущее звено патогенеза определяется его этиологией. В динамике отека легких выделяют 2 фазы:

I фаза - интрамуральная (или интерстициальная) характеризуется очаговым спазмом или наоборот паралитическим расширением капилляров, набуханием альвеол или дыхательного эпителия пневмоцитов I или II порядка, пропитыванием межальвеолярных перегородок отечной жидкостью с образованием пузырей и отслоением эпителия альвеол. Все это ведет к увеличению толщины межальвеолярных перегородок в 3-4 раза.

2 фаза - альвеолярного отека характеризуется накоплением жидкости уже в просвете альвеол. При этом происходит дальнейшее поражение альвеолярной стенки: вакуолизация и расплавление волокон, дистрофия эндотелия капилляров и пневмоцитов, их сплющивание и разрушение.

Клинически отек легкого проявляется сильнейшей одышкой. Частота дыхания достигает 30-40/мин. Быстро появляется акроцианоз. Дыхание становится kloкочущим, слышно на расстоянии. Выделяется обильная пенная мокрота, наступает возбуждение, страх смерти. Человек тонет в собственной жидкости. Оказание экстренной помощи при отеке легких включает различные направления:

1. Борьба с пенообразованием:

а) дыхание кислородом, увлажненным спиртом и

б) применение специальных пеногасителей.

2. Для разгрузки сердечной деятельности необходимо уменьшение объема циркулирующей крови:

а) наложение жгутов на конечности,

б) дозированное кровопускание и

в) применение мочегонных средств.

Виды повреждения плевры.

Наиболее частым повреждением плевральной полости являются:

● пневмоторакс - попадание воздуха в плевральную полость;

● гидроторакс - скопление транссудата или экссудата;

● гемоторакс - кровоизлияние в плевральную полость.

Особенно опасен пневмоторакс, требующий срочного оказания помощи, иначе пострадавший может погибнуть. Причиной нарушения дыхания может быть непосредственное поражение органов дыхания. В понимании механизмов этих нарушений следует исходить из того, разница в давлениях в альвеолах и плевральной полости превышает эластическую тягу легких, что ведет к растягиванию легких, расширению альвеол происходит вдох. Всякое сообщение плевральной полости с

атмосферным воздухом ведет к попаданию в плевральную полость. В результате легкое спадается и выключается из дыхания.

Виды пневмоторакса:

1. естественный при попадании воздуха в плевральную полость при разрушении бронхов и бронхиол например при туберкулезе, абсцессах, гангрене, раке, актиномикозе и особенно при гнойном воспалении с образованием свища.

2. искусственный:

а) при ранениях и повреждении грудной клетки;

б) лечебный при инфильтративном или кавернозном туберкулезе с целью создания покоя и мобилизации РЭС.

Пневмоторакс может быть односторонним и двусторонним.

По степени заполнения плевральной полости и сдавления (точнее спадения легкого) различают: частичный (часть легкого спадается) и полный (полное спадение) легкого. Полный двусторонний пневмоторакс не совместим с жизнью.

По характеру сообщения с окружающей средой различают:

а) закрытый пневмоторакс - когда после попадания воздуха в плевральную полость отверстие сразу же закрывается и сообщение с атмосферным воздухом прекращается. Такой пневмоторакс переносится сравнительно легко, т.к. воздух всасывается, спадение легкого уменьшается и оно вновь участвует в дыхании.

б) открытый пневмоторакс - когда воздух свободно входит и выходит при каждом вдохе и выдохе. При этом давление в плевральной полости равно атмосферному, легкое поджимается к корню и выключается из дыхания. А т.к.с каждым вдохом входит новая порция воздуха, легкие не расправляются до тех пор, пока открытый пневмоторакс не будет переведен в закрытый и не наступит рассасывание воздуха. Поэтому при оказании помощи при ранении грудной клетки необходимо любым путем срочно перевести открытый пневмоторакс в закрытый.

в) клапанный или напряженный пневмоторакс возникает, когда на месте отверстия из тканей мышц или плевры образуется обрывок ткани,двигающийся подобно клапану. И во время вдоха воздух присасывается в плевральную полость, а во время выдоха отверстие закрывается клапаном и воздух обратно не выходит. Клапанный пневмоторакс протекает наиболее тяжело и даже односторонний пневмоторакс может привести к гибели не только из-за полного спадения легкого, но и возникающего смещения средостения - сдавление сердца, сосудов и другого легкого.

Оказание экстренной помощи при клапанном пневмотораксе заключается в удалении воздуха из плевральной полости с последующей герметизацией ее. Для этого клапанный пневмоторакс сначала переводят в открытый, вводя иглу в плевральную полость во втором межреберье и одновременно накладывают окклюзионную повязку на рану грудной стенки. После удаления воздуха органы средостения возвращаются на свои места, после чего иглу сразу же выводят из полости плевры.

Для Вашей практической работы очень важно усвоить следующее: при пневмотораксе легкие в дыхании не участвуют, в крови накапливается CO_2 , происходит сильное раздражение ДЦ и возрастает импульсация к дыхательным мышцам. Поэтому внешнее дыхание резко усилено, экскурсия грудной клетки увеличена. Но это пустая работа, т.к. воздух в легкие не попадает, а усиленно работающие мышцы потребляют кислород и еще больше способствуют гипоксии и гиперкапнии - развивается порочный круг, разорвать который можно только:

- 1) устранением пневмоторакса,
- 2) отсасыванием воздуха и
- 3) дачей кислорода с CO_2 .

Виды, этиология и патогенез периодических типов дыхания.

Периодические типы дыхания являются наиболее тяжелым проявлением патологии дыхания, которая может быстро закончиться гибелью организма. Они обусловлены поражением дыхательного центра, нарушением состояния основных его функциональных свойств: возбудимости и лабильности. Глубокое снижение возбудимости и лабильности дыхательного центра может привести к появлению так называемых периодических или патологических типов дыхания. Это очень тяжелое, угрожающее состояние. Как говорят клиницисты - это крик дыхательного центра о помощи, т.к. это состояние может привести к его параличу и гибели организма. Т.е. могут быть здоровые легкие, грудная клетка, плевра, дыхательные мышцы, а человек погибает от нарушения регуляции дыхания.

Патологические типы дыхания:

I. Чейн-Стокса характеризуется постепенным нарастанием частоты и глубины дыхания, которое, достигая максимума, постепенно уменьшается и полностью исчезает.

Наступает полная, иногда длительная до (0.5 мин) пауза - апноэ, и затем новая волна дыхательных движений. Дыхание Чейн-Стокса может возникнуть во время глубокого сна, когда затормаживается не только КГМ и близлежащая подкорка, но и снижается возбудимость ДЦ. Это может быть при опьянении, у стариков, у альпинистов на большой высоте. Кора головного мозга при пробуждении растормаживается, возбудимость дыхательного центра повышается и дыхание восстанавливается. В патологии дыхание Чейн-Стокса может быть при:

- 1) хроническом нефрите,
- 2) нефросклерозе,
- 3) уремии,
- 4) декомпенсации сердца,
- 5) тяжелой легочной недостаточности,
- 6) поражениях головного мозга - опухолях, кровоизлияниях, травме, отеке мозга,
- 7) печеночной недостаточности,

8) диабетической коме.

Патогенез: в результате снижения возбудимости и лабильности дыхательного центра для возбуждения его обычной концентрации CO_2 в крови становится недостаточно. Дыхательный центр не возбуждается, дыхание прекращается и накапливается CO_2 . Его концентрация достигает столь значительного уровня, что начинает действовать на дыхательный центр, несмотря на снижение его возбудимости и ведет к появлению дыхания. Но поскольку лабильность снижена - дыхание нарастает медленно. По мере нарастания дыхания CO_2 из крови выводится и его влияние на дыхательный центр ослабевает. Дыхание становится все меньше и меньше и наконец полностью прекращается - вновь пауза.

II. Дыхание Биота - возникает при более глубоком поражении дыхательного центра - поражениях морфологических, особенно воспалительных и дегенеративных в нервных клетках. Характеризуется тем, что пауза возникает после 2-5 дыхательных движений. Пауза длительная, т.е. малейшее уменьшение pCO_2 ведет к паузе. Такое дыхание наблюдается при:

- 1) менингитах,
- 2) энцефалитах,
- 3) тяжелых отравлениях,
- 4) тепловом ударе и др.

Это результат потери связи дыхательного центра с другими отделами центральной нервной системы и нарушение его регуляции вышележащими отделами.

III. Диссоциированное дыхание - при различных отравлениях и интоксикациях, например, ботулизме. Может быть избирательное поражение регуляции отдельных дыхательных мышц. Наиболее тяжело протекает т.н. феномен Черни - волнообразное дыхание в результате нарушения синхронной деятельности грудных дыхательных мышц и диафрагмы. Объем грудной клетки изменяется незначительно: при вдохе диафрагма не опускается, а наоборот втягивается в грудную полость и препятствует расширению легких. Особенно тяжело эта патология протекает у детей и спасти их удается только путем перевода на искусственную вентиляцию легких.

IV. Дыхание Куссмауля - предсмертное, преагональное или спинномозговое, свидетельствует об очень глубоком угнетении дыхательного центра, когда вышележащие отделы его полностью заторможены и дыхание осуществляется главным образом за счет еще сохранившейся активности спинномозговых отделов. Оно развивается перед полной остановкой дыхания и характеризуется редкими дыхательными движениями с длинными паузами до нескольких минут, затяжной фазой вдоха и выдоха, с вовлечением в дыхание вспомогательных мышц (*musculi sternocleidomastoidei*). Вдох сопровождается открыванием рта и больной как бы захватывает воздух. В первую очередь отказывает:

а) диафрагма,
 б) затем дыхательные мышцы груди,
 в) шеи,
 г) запрокидывается голова, наступает последний судорожный вдох и дыхание прекращается. Развивается паралич дыхательного центра и смерть. Дыханием Куссмауля заканчиваются такие тяжелые состояния, ведущие к гибели организм, как комы: уремическая, диабетическая, эclamпсическая, тяжелые явления гипоксемии и гипоксии.

V. Агональное дыхание - возникает в период агонии организма. Ему предшествует т.н. терминальная пауза - когда после некоторого учащения дыхания оно полностью прекращается. В период этой паузы в результате гипоксии

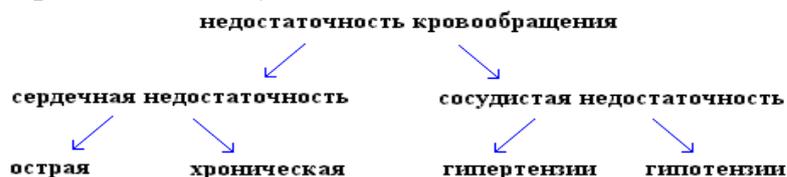
- 1) исчезает электрическая активность коры головного мозга,
- 2) расширяются зрачки,
- 3) исчезают роговичные рефлексы.

Терминальная пауза может длиться от 5-10 сек до 3-4 мин. После нее начинается агональное дыхание - вначале возникает слабый вдох, затем вдохи несколько усиливаются и достигнув определенного максимума, вновь ослабевают и дыхание полностью прекращается. Агональные вдохи отличаются от нормальных тем, что они осуществляются за счет напряжения дополнительных мышц - рта и шеи. Умиравший запрокидывает голову назад, широко раскрывает рот и как бы глотает воздух. Это последние импульсы из бульбарного и спинно-мозгового отделов дыхательного центра.

Тема №24 «Патофизиология сердечной деятельности»

Важнейшим типовым понятием является недостаточность кровообращения - неспособность системы кровообращения обеспечить потребность органов и тканей O_2 и субстратами метаболизма.

Понятие патофизиологии кровообращения включает в себя понятия сердечной и сосудистой недостаточности.



I. Сердечная недостаточность (СН) (*insufficiencia cordis*) – патологическое состояние, обусловленное неспособностью сердца обеспечить адекватное кровоснабжение органов и тканей кровью, т.е. неспособностью перекачать всю поступающую венозную кровь (в отличие от сосудистой недостаточности - недостаток притока к сердцу венозной крови).

Классификация сердечной недостаточности с учетом этиологического фактора:

1) миокардиально-обменная форма сердечной недостаточности при повреждении сердца токсическими продуктами, инфекционными и аллергическими факторами.

2) недостаточность сердечной деятельности от перегрузки, переутомления и развивающихся вторичных изменений.

3) смешанная - при сочетании факторов повреждения и перегрузки.

Сердечная недостаточность может быть острая и хроническая по остроте течения, лево-и правожелудочковая. При левожелудочковой сердечной недостаточности застой в малом круге кровообращения, а при правожелудочковой - в большом круге кровообращения.

Показатели сердечной недостаточности:

а) либо нарушение гемодинамики;

б) либо нарушение ритмической деятельности сердца,

в) либо то и другое.

Показатели нарушения гемодинамики:

1) понижение МОС (особенно при острой СН);

2) понижение АД= $МО \cdot$ периферическое сопротивление (ПС);

3) уменьшение линейной или объемной скорости кровотока;

4) изменение ОЦК (при острой СН чаще уменьшение, при хронической - чаще увеличение); 5) специфично для сердечной недостаточности - повышение центрального венозного давления (или системного при правожелудочковой недостаточности. При инфаркте миокарда падает МО, а АД может даже повышаться за счет ЧСС.

II. Нарушение ритмической деятельности сердца (регистрация ЭКГ позволяет выявить нарушение частоты, периодичности, цикличности и силы сердечных сокращений). Прежде всего вспомним проводящую систему сердца: комплекс анатомических образований (узлов, пучков и волокон, обладающих способностью генерировать импульс сердечных сокращений и проводить его ко всем отделам миокарда предсердий и желудочков, обеспечивая их координированные сокращения. В этой системе выделяют две взаимосвязанные части: синусно-предсердную и атрио-вентрикулярную. К синусно-предсердной относятся синусно – предсердный узел с отходящими от него пучками сердечных проводящих миоцитов. Атрио-вентрикулярная часть представлена атрио-вентрикулярным узлом, пучком Гисса с его левой и правой ножками и периферическими разветвлениями – проводящими волокнами Пуркинье.

Формы и механизмы аритмии:

Аритмии - (отсутствие ритма, неритмичность) - различные изменения основных электрофизиологических характеристик миокарда (автоматизма), ведущие к нарушению нормальной координации сокращений различных участков миокарда или отделов сердца с резким учащением или урежением сердечных сокращений.

1. Аритмии, связанные с нарушением ритма сердечных сокращений.

- а) синусовая тахикардия;
- б) синусовая брадикардия;
- в) синусовая аритмия;
- г) атрио-вентрикулярная аритмия.

Синусовая тахикардия - увеличение частоты сердечных сокращений более 90 минут у взрослых.

Различают физиологическую и патологическую тахикардию. Под физиологической тахикардией понимают увеличение ЧСС под влиянием различных воздействий при отсутствии патологических изменений сердечно-сосудистой системы: при физической нагрузке, эмоциональном напряжении, изменении окружающей среды, и т.п. за счет повышения тонуса симпатической нервной системы как реакция защиты, форма приспособления.

Причиной патологической тахикардии может быть экстракардиальные заболевания и различные поражения сердечно-сосудистой системы и др. заболевания организма: при интоксикациях, пороках сердца, инфаркте миокарда, ревматизме.

Синусовая брадикардия (ваготония - меньше 60): у здоровых лиц либо вследствие врожденного понижения автоматизма синусно-предсердного узла, либо у спортсменов как результат изменений энергетического режима организма и режима гемодинамики. Патологическая синусовая брадикардия часто бывает следствием раздражения системы блуждающего нерва (*nervus vagus*) при травмах ЦНС, патологических процессах в средостении, раздражении блуждающего нерва при язвенной и желчно-каменной болезни, при действии ряда лекарственных препаратов, при патологических процессах в миокарде.

Синусовая аритмия: непостоянство ритма сердечных сокращений, связанное с колебаниями активности синусового узла. В физиологических условиях может быть у молодых людей и связана с актом дыхания - повышение тонуса *nervus vagus*. При патологии может быть чередование тахи- и брадикардии - неблагоприятный показатель при тяжелом состоянии сердца - показатель истощения сердца.

Атрио-вентрикулярная аритмия - при слабости синусового узла вследствие тяжелых поражений миокарда функцию узла - производителя ритма берет атрио-вентрикулярный узел (редкий ритм 30-40 мин, но с синхронизацией сокращения отделов сердца - хотя желудочки сокращаются раньше предсердий). При поражении атрио-вентрикулярного узла импульсы возникают в ножках и пучке Гиса и идут ретроградно по мышечным волокнам с частотой 10-30 и после отдыха синусовый узел может брать на себя функцию водителя ритма.

2. Аритмии, связанные с патологическим повышением возбудимости миокарда:

- а) экстрасистолии;
- б) пароксизмальная тахикардия;

в) мерцание предсердий и желудочков. Иногда может быть внесердечного происхождения.

Экстрасистолия - нарушение ритма сердца с возникновением одиночных или парных преждевременных сокращений сердца (экстрасистол), вызываемых возбуждением миокарда не из физиологического источника сердечного ритма. В зависимости от места расположения очага эктопической активности экстрасистолы делят на предсердные, атрио-вентрикулярные и желудочковые. Очень редко возникает синусовая экстрасистолия. Экстрасистолия может быть при всех болезнях сердца, интоксикациях, отравлениях, гипертиреозе, аллергии, гипертензии в малом круге кровообращения. Одиночные экстрасистолы переносятся легко, но залповые (больше 5 мин) - вызывают расстройства кровообращения.

Пароксизмальная тахикардия - приступообразное учащение ЧСС, обусловленное патологической циркуляцией экстрасистолического возбуждения или патологически высокой активностью очага гетеротопного автоматизма в сердце. Сердечные сокращения при пароксизмальной тахикардии строго ритмичны, ЧСС от 120 до 220/мин, у детей может быть до 260. Продолжительность приступа от нескольких секунд до нескольких дней, иногда недель, причем ЧСС не меняется. По месту расположения эктопического очага автоматизма выделяют также 3 формы: предсердную, атриовентрикулярную и желудочковую. Первые две формы еще называют наджелудочковой пароксизмальной тахикардии. Причины наджелудочковой пароксизмальной тахикардии - ревматические пороки сердца, кардиосклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), тиреотоксикоз и гипертоническая болезнь. Желудочковая пароксизмальная тахикардия возникает чаще при тяжелом поражении сердца у больных с ИБС, миокардитам, при передозировке сердечных гликозидов. При любой форме пароксизмальной тахикардии возникновению приступа может способствовать эмоциональное или физическое напряжение, глубокое дыхание с гипервентиляцией, резкое изменение положение тела, переизбыток. В основе лежит нарушение мембранных процессов с повышенной возбудимостью миокардиоцитов. Страдает гемодинамика - не заполняются камеры сердца.

Самая тяжелая форма - мерцание предсердий и желудочков - беспорядочные несинхронизированные сокращения миокардиоцитов до 800/мин - сердце не способно перекачивать кровь - падает АД - потеря сознания. Предсердная мерцательная аритмия - нет ни систолы, ни диастолы, жизнь за счет сокращения желудочков, но если и в них мерцание - смерть.

III. Нарушение проводимости - блокада сердца - замедление или полное прекращение распространения по проводящей системе сердца импульса возбуждения. Различают:

а) сино-аурикулярную,

- б) внутрисердечную,
- в) предсердно-желудочковую и
- г) внутрисердечную блокады.

Если происходит прекращение проведения импульса на каком то уровне - наступает полная блокада. При частичной (неполной) блокаде отмечается замедление проведения импульса возбуждения. По течению блокады сердца бывают постоянными, временными и интермиттирующими (более подробно - несколько позднее).

IV. Нарушение сократимости миокарда.

V. Нарушение ферментативного спектра миокарда.

Острая сердечная недостаточность (ОСН) - ее виды, причины, и патогенез, некоторые принципы диагностики и патогенетической терапии.

Жизнь - или смерть - если не успеть помочь, а для этого нужно разобраться и принять необходимые лечебные меры.

Пять форм ОСН:

- а) тампонада сердца,
- б) полная атрио-вентрикулярная блокада,
- в) мерцание, фибрилляция желудочков,
- г) инфаркт миокарда и
- д) острая закупорка легочной артерии.

Тампонада сердца - синдром острой сердечной недостаточности, вызванной внутрисердечным сдавлением сердца жидкостью (гемотампонада, перикардит острый экссудативный) или газом.

Патогенез нарушений:

1) механическое сдавление тонкостенных отделов сердца и крупных вен → уменьшение наполнения его полостей. Развивается синдром низкого сердечного выброса (резкое уменьшение сердечного и МОС), уменьшение тканевого кровотока, олигоурия, повышение потребления, повышение потребления O_2 и увеличение содержания в крови молочной и пировиноградной кислоты и

2) патологический вагусный рефлекс - из-за растяжения перикарда → раздражение *perivus vagus* → может быть остановка сердца, АД понижается, а венозное повышается. При наличии большого выпота, когда резко ограничивается диастола и сильно затруднена работа сердца - возникает кислородное голодание мозга: беспокойство, чувство тревоги. Нарастает бледность кожи и затем цианоз. Это легко воспроизводится в эксперименте.

Диагностика - клинически - резкий застой крови в венах лица, шеи.

Терапия - максимально быстро освободить полость перикарда от жидкости или газа методом пункции.

Полная атрио-вентрикулярная блокада - различают 4 степени атрио-вентрикулярной блокады:

1 степень - удлинение времени предсердно-желудочкового проведения;

2 степень - выпадение некоторых желудочковых комплексов после постепенного удлинения интервала P-Q, но после выпадения желудочкового сокращения проводимость на непродолжительное время улучшается, а затем вновь периоды Венкебаха - Самойлова.

При блокаде 3 степени из предсердий в желудочки проводится лишь каждый 2, 3, 4-й импульс и

4 стадия - полная поперечная блокада.

Причины: гипоксия, тяжелая патология миокарда с нарушением метаболизма, инфаркт миокарда, интоксикация, рубцы, ревматизм. Нет синхронизации сокращений предсердий (60-70/мин) и желудочков (40-50). Если обе систолы вместе - холостое сокращение желудочков и снижение МО. Нарушение предсердно-желудочковой проводимости - частая причина нарушения сердечного ритма, уступающая по частоте лишь экстрасистолии, мерцательной аритмии и пароксизмальной желудочковой тахикардии.

Диагностика - ЭКГ.

Патогенетическая терапия - вживление кардиостимулятора - водителя ритма (только для желудочков или всего сердца) либо со стабильным ритмом 60-70, либо один - регистрирующий электрод в области синусно-предсердного узла, а второй - стимулирующий - в области атриовентрикулярного узла - воспроизводит ритм и будет полная синхронизация сердечных сокращений (с кардиостимулятором живет и работает академик Амосов).

Мерцание желудочков - форма мерцательной аритмии - нарушение ритма сердца с частыми и нерегулярными возбуждениями миокарда и *полной* разнородностью сердечных сокращений по частоте, силе, причем длительность сердечных циклов значительно колеблется и носит случайный характер. При мерцании частота волн на ЭКГ более 300/мин (обычно 500-800/мин), а при трепетании - менее 300/мин. Глянцевая поверхность миокарда при этом мерцает, напоминая рябь на поверхности воды, в связи с чем это состояние получило название "мерцание" предсердий.

Фибрилляция - наличие сокращений миокардиальных волокон при отсутствии сокращения всего миокарда как целого. Сердечные волокна сокращаются разрозненно и разновременнo, не выполняя насосную функцию: УО и МО = 0, гибель через 5 мин, человек не может жить.

Причины: тяжелая гипоксия, ишемия миокарда, интоксикация, нарушение электролитного баланса, повреждение механическое и электротокoм, низкая температура, нервно-психическое возбуждение, применение симпатомимитических средств при наркозе.

Наиболее распространенные теории:

1) наличие множества гетеротропных очагов, из-за которых мышечные волокна сокращаются изолированно, а не все вместе, и

2) теория циркуляции волны возбуждения на основе механизма повторного входа из-за множественных локальных нарушений проводимости в миокарде и проводящей системе сердца. При этом ритм сокращения пораженных волокон отличается от других волокон и создаются условия для фибрилляции желудочков.

Диагностика - ЭКГ - нет цикла.

Патогенетическая терапия - дефибрилляция:

1) приведение всех миокардиоцитов одновременно в одно состояние абсолютной рефрактерности, применяя одиночный короткий 0,01 сек мощный разряд электрического тока (при прямой дефибрилляции 10-12 А, при наружной - до 30 А) и

2) затем ритмическая стимуляция сокращений сердца электрическим током малой силы как в кардиостимуляторе.

Однако есть определенная опасность - при дефибрилляции гибнут миокардиоциты.

Инфаркт миокарда (ИМ) (infarctus myocardii) - острое заболевание, обусловленное развитием одного или нескольких очагов некроза в серд. мышце, проявляющийся различными нарушениями сердечной деятельности и клиническими синдромами, связанными с развитием острой ишемии и некроза миокарда. Некроз может быть и не сосудистого происхождения - электролитно-стероидный. Различают крупноочаговый и мелкоочаговый ИМ с указанием зоны поражения (перегородка, стенка...). В зависимости от распространения некроза по толщине стенки выделяют:

а) трансмуральный (поражение распространяется на всю толщину миокарда и прилежащие эндокард и перикард),

б) интрамуральный - некроз развивается внутрискладно,

в) субэпикардальный - некроз в слое миокарда, прилежащем к висцеральному листку перикарда и

г) субэндокардальный - у эндокарда.

Наиболее частой причиной ИМ является прекращение притока крови к участку миокарда в измененных атеросклерозом коронарных артериях. Эмболия коронарных артерий встречается крайне редко. Чаще всего ИМ развивается при ишемической болезни сердца (ИБС). Огромное влияние имеют функциональные расстройства коронарного кровообращения, рефлекторный спазм коронарных артерий. К факторам риска относят пожилой возраст, увеличение содержания липидов в сыворотке крови, артериальную гипертензию, генетическую предрасположенность, сахарный диабет, ожирение, подагру, гиподинамию, повышенную эмоциональность, курение.

Большое значение в развитии ИМ придают нарушениям микроциркуляции, гиперкоагуляция и гиперагрегация, повышение адгезивных свойств тромбоцитов. Резкое сужение просвета коронарных артерий (например, атеросклеротической бляшкой) может создать условия для возникновения острой коронарной недостаточности.

В формировании клинических проявлений ИМ участвует ряд патогенетических факторов:

1) Перераздражение интерорецепторов миокарда, эндокарда и висцерального листка перикарда с иррадиацией раздражения в спинной мозг, подкорковые структуры и кору головного мозга, что формирует стрессовую реакцию. Это активирует систему гипоталамус - гипофиз - кора надпочечников с повышением в крови катехоламинов - первая фаза стресса. С ней связаны артериальная гипертензия и тахикардия, гипергликемия, эозинопения. Однако чрезвычайно интенсивная боль может вызвать развитие артериальной гипотензии и быть причиной коллапса (collapsus).

2) Острое уменьшение УО вследствие прекращения сократительной деятельности некротизирующегося участка миокарда является одной из причин развития как преходящей артериальной гипотензии, так и необратимого кардиогенного шока, сердечной астмы, отека легких, поражения внутренних органов. Снижение МО как реакция системы кровообращения, на его поддержание развивается спазм периферических сосудов, повышение АД = централизация кровообращения (мозг, сердце за счет остальных органов).

3) Развитие резорбционно-некротического синдрома и асептического воспаления в связи с высвобождением из некротизированных клеток ферментов и токсических продуктов → увеличение количества тромбоцитов, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

4) Перераспределение электролитов в области, прилежащей к очагу некроза ведет к возникновению электрической нестабильности миокарда в периинфарктной зоне и создает предпосылки к развитию нарушений ритма: желудочковые экстрасистолы и тахикардии. На ЭКГ - монофазная кривая. В дальнейшем формируется соединительно-тканый рубец, кардиосклероз, истончение стенки сердца и формирование аневризмы.

Диагностика: ЭКГ и лабораторное определение ферментов поврежденных клеток.

Патогенетическая терапия: поддержание сократительной функции –

а) стимуляторы деятельности сердца;

б) разгрузка его – снижение ОЦК - мочегонные средства, жгуты на конечности;

в) снять болевой синдром;

д) борьба с тромбозом - гепарин, фибринолизин - только в ранние сроки.

До 5-6 часов может быть реинфузионный синдром - продукты распада тканей вызывают вторичное нарушение миокарда и системы кровообращения.

Для снижения опасности ИМ - тренировка в состоянии гипоксии умеренное стрессирование. Тренированное сердце дает в 3 раза меньше зону некроза - клетки более устойчивы. Японцы считают, что 5 мин движения с пульсом 100/мин - достаточно для профилактики, или бег по 15 мин несколько раз в неделю.

Острая закупорка легочной артерии - тромбоз и эмболия. Патогенез - первые отделы сердца моментально переполняются кровью - острейшая смерть - рефлекс Китаева. Пример тромбоэмболии легочной артерии.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) часто развивается при недостаточности кровообращения, сопровождается стенокардией в двух формах:

1) повышение уровня метаболизма миокарда при неспособности его обеспечить при физических или эмоциональных нагрузках - стенокардия напряжения;

2) при нормальной метаболической активности миокарда сужен просвет коронарных артерий - стенокардия покоя.

ХСН имеет 3 стадии:

1) Начальная, скрытая, проявляется только при физической нагрузке, а в покое гемодинамика и функции органов не нарушены.

2) Выраженная, длительная недостаточность кровообращения с застойными явлениями в малом и большом круге кровообращения, с нарушениями функций органов и обмена веществ в покое.

Период А - незначительные расстройства гемодинамики и нарушения функции сердца или только какого-либо его отдела.

Период Б - конец длительной стадии с глубокими нарушениями гемодинамики.

3) Терминальная, дистрофическая стадия недостаточности кровообращения с тяжелыми, стойкими нарушениями метаболизма и функции всех органов и необратимыми изменениями внутренних органов.

Причины:

1. хроническая коронарная недостаточность → коронаросклероз, ИБС;
2. пороки сердца - врожденные и приобретенные нарушения клапанного аппарата сердца: недостаточность → ретроградный возврат и переполнение камер сердца, стеноз → препятствие кровотоку → увеличение периферического сопротивления;

3. патологические процессы в миокарде - миокардиты, миокардиодистрофии;

4. экстракардиальные причины:

а) гипертоническая болезнь,

б) увеличение ОЦК,

в) болезни легких → затруднение кровотока в правом отделе сердца,

г) гипертиреоз - все это истощает энергитику сердца.

Клинические проявления ХСН: Одышка - наиболее ранний и частый симптом. Одышка возникает из-за накопления в крови молочной и других кислот, изменения рН, снижение ЖЕЛ. Для выраженной одышки характерны ночные приступы удушья, которые могут перейти в отек легких.

Отеки - один из характерных признаков СН - вначале скрытые, сначала на ногах, пояснице, затем по всей подкожной клетчатке. Постепенно увеличивается печень в связи с застойными явлениями при правожелудочковой недостаточности. Набухают и пульсируют шейные вены. Увеличивается селезенка. Страдают функции почек, ЖКТ.

На гипоксию реагируют различные системы, но ведущая роль принадлежит сердцу.

Формы приспособления сердца при ХСН: гиперфункция и гипертрофия.

Гиперфункция - увеличение функции без увеличения массы:

а) сначала тахикардия;

б) гетерометрическая форма гиперфункции - сердце переполнено избыточным объемом крови при недостаточности клапанного аппарата, увеличение ОЦК, увеличение диастолического наполнения и увеличение УО за счет большего растяжения миокардиоцитов. Сердце перегружено незначительно, почти в норме,

в) при стенозах, при препятствиях к выбросу крови увеличивается периферическое сопротивление - диастолическое наполнение камер не меняется, но сила сокращения увеличивается - изометрическая форма. Очень быстро изнашивается миокард, очень опасно.

Самая существенная форма приспособления - гипертрофия: полноценный тип мощной долговременной формы приспособления (сердце может увеличиваться до 3 раз). Стадии развития гипертрофии:

а) неустойчивой гипертрофии - аварийная - в сердце увеличена мышечная масса, но нагрузка на миокардиоциты больше нормы → истощение энергетических и пластических ресурсов;

б) устойчивая - компенсаторная гипертрофия - масса возрастает до восстановления нормальной нагрузки на мышечное волокно, восстанавливаются энергетические ресурсы, работа как в норме;

в) но затем истощение - т.к. при нарастании массы миокарда нет параллельного роста сосудов и нервного аппарата - развивается недостаточность сосудистой и нервной регуляции.

Тема №25 «Патофизиология системы кровообращения. Артериальные гипертензии»

Артериальная гипертензия (АГ) (от греч. hyper – чрезмерный, лат. tensio – напряжение) - стойкое повышение артериального давления - важный симптом патологических состояний и заболеваний, сопровождающихся либо увеличением сопротивления артериальному кровотоку, либо повышением сердечного выброса, либо сочетанием этих факторов. В норме АД=110-140 / 65-90 мм рт. ст., а 150 / 94 - переходная зона, еще не гипертензия.

Вспомним функциональную систему регуляции АД по П.К.Анохину:

I. воздействия внешней среды – физическая нагрузка, эмоциональное напряжение, экстремальные воздействия;

II. центральное звено функциональной системы, поддерживающей постоянство кровяного давления – кора головного мозга, гипоталамус, ретикулярная формация, сосудо-двигательный центр (СДЦ);

III. физиологические пути и механизмы, изменяющие кровяное давление – гормональные влияния, изменение работы сердца, изменение просвета артериол, изменение вязкости крови, периферическое сопротивление, перераспределение крови, депонирование крови, изменение массы циркулирующей крови;

IV. результат действия функциональной системы – положительный или отрицательный;

V. воздействие кровяного давления на барорецепторы сосудов;

VI. обратная афферентация – периферическое звено функциональной системы кровообращения.

СДЦ играет главную роль в нейрогуморальной регуляции кровообращения, в нем можно выделить 3 взаимосвязанных отдела:

а) группа нейронов, расположенных в латеральных частях продолговатого мозга - их постоянная активность через пре - и постганглионарные симпатические нейроны оказывает тоническое активизирующее влияние на функцию сердца и гладкой мускулатуры сосудов;

б) медиально расположенные нейроны, обладающие противоположным (тормозным) действием на пре - и постганглионарные симпатические нейроны и уменьшающие влияние адренергической иннервации на кровообращение;

в) дорсально расположенное ядро блуждающего нерва, оказывающего тормозящее влияние на сердце.

Эфферентные механизмы (периферическое звено функциональной системы) реализуются через симпатический отдел нервной системы и эндокринную (гипофиз, надпочечники, щитовидная железа – повышение АД). Но есть и механизмы обратной связи - депрессорный механизм - при растяжении дуги аорты и синокаротидной зоны (при растяжении стенки общей сонной артерии) усиливается депрессорное влияние на СДЦ и тормозит его, зато если пережать сонную артерию - повышается АД. При записи импульсации по депрессорным нервам при АД = 60 мм рт. ст.

будет слабая импульсация, при АД = 120 мм рт. ст. - импульсация повышается, при АД = 240 мм рт. ст. - сплошная импульсация.

Длительная или значительная артериальная гипертензия сама по себе формирует патологическое состояние, которое проявляется перегрузкой и гипертрофией сердца, напряжением адаптационных механизмов регионарного кровообращения. Гипертензия - системное повышение давления в артериях большого круга кровообращения, а гипертония - повышение мышечного тонуса - спазмирование сосудов.

Актуальность: высокая частота, ведущее место - гипертоническая болезнь - у 5-6% населения, высокая опасность атеросклероза, инсульта, тромбоза сосудов и т.д. Артериальная гипертензия - одна из форм сосудистой недостаточности, как и артериальная гипотензия - сосудистая недостаточность в форме гипотензии (есть еще и сердечная недостаточность - но чаще смешанные формы - сердечно-сосудистая недостаточность).

Виды, причины и механизмы артериальных гипертензий:

1. Гипертоническая болезнь - самостоятельная нозологическая форма, ведущим и первичным признаком является повышение АД (90-95 % артериальных гипертензий)

2. Вторичные - симптоматические артериальной гипертензии - в связи с каким либо заболеванием, первично не связанные с повышением АД, но оно повышается по ходу заболевания как симптом болезни:

- а) нефрогенная (почечная - 7-8 %),
- б) ренопривная (при удалении обеих почек),
- в) эндокринопатическая (надпочечниковая),
- г) неврогенная,
- д) гемодинамическая,
- е) застойная (при пороках сердца, осложненных сердечной недостаточностью).

По характеру повышения АД различают:

- а) систолическую АГ (повышение систолического АД при нормальном или сниженном диастолическом развивается за счет повышения УО,
- б) систоло - диастолическую при увеличении и УО и сопротивления кровотоку и
- в) диастолическую при повышении периферического сопротивления кровотоку при снижении пропульсивной функции левого желудочка сердца.

По течению выделяют 5 вариантов АГ:

- а) транзиторная артериальная гипертензия - редкие, кратковременные и незначительные повышения АД, нормализуется без лечения,
- б) лабильная (умеренное и нестойкое частое повышение АД, нормализующееся под влиянием лечения),

в) стабильная АГ - устойчивое и часто значительное повышение АД, снижение которого возможно только при активной гипотензивной терапии,

г) злокачественная АГ - с очень высоким АД, особенно диастолическим (выше 120 мм), с быстрым прогрессированием, значительной толерантностью к лечению + ренопатия и быстро развивается почечная недостаточность,

д) АГ с кризовым течением, причем пароксизмальные повышения АД могут быть на фоне любых исходных значений - пониженного, нормального или повышенного АД.

Патогенез вторичных артериальных гипертензий. В возникновении и поддержании многих форм симптоматической гипертензии большое значение имеет гуморальная система ренин – ангиотензин - альдостерон. Фермент *ренин* вырабатывается гранулярными клетками юкстагломерулярного аппарата почек. При взаимодействии с α_2 -глобулиновой фракцией плазмы крови - *ангиотензиногеном* (вырабатываемым печенью), образуется *ангиотензин-I* (также не оказывающий влияния на тонус сосудистой стенки. Но под влиянием *конвертинэнзима* превращается в *ангиотензин-II*, обладающий мощным *вазопрессорным* действием. Есть прямая связь между содержанием *ангиотензина-II* и *альдостерона*. *Альдостерон* (гормон коры надпочечников - минералокортикоид) *повышает реабсорбцию натрия* в почках и задержку его в мышечных элементах артериол, что сопровождается их набуханием и повышением чувствительности рецепторов сосудистой стенки к прессорным влияниям (например, норадреналина). Между содержанием в крови альдостерона и активностью ренина существует в норме обратная зависимость. В физиологических условиях уменьшение почечного кровотока в клетках юкстагломерулярного аппарата вызывает обильную грануляцию и усиление синтеза *ренина*. Эти клетки выполняют роль волюморцепторов и участвуют в регуляции уровня АД, реагируя на изменения количества притекающей к клубочку крови. Образующийся *ангиотензин* повышает АД, улучшает перфузию почек и уменьшает интенсивность синтеза ренина. Однако *обратная зависимость между выработкой ренина и АД* нарушается при многих патологических состояниях - в первую очередь при нефрогенной и особенно при реноваскулярной гипертензии.

1. Почечная артериальная гипертензия:

а) артериальная гипертензия может быть при нефропатии беременных; при аутоиммуно-аллергических заболеваниях почек, как воспалительных (диффузные гломерулонефриты, коллагенозы), так и при дистрофических (амилоидоз, диабетический гломерулосклероз).

Например, у больных с хроническим диффузным гломерулонефритом имеется пролиферативно-склерозирующий процесс в почечной ткани с

запустеванием части клубочков, сдавлением приводящих сосудов и в итоге повышением АД.

б) при инфекционных интерстициальных заболеваниях почек - при хроническом пиелонефрите наблюдается гипертрофия и гиперплазия юкстагломерулярного аппарата и стойкое усиление секреции *ренина*. Нефрогенный характер артериальной гипертензии при хроническом одностороннем пиелонефрите подтверждается результатами хирургического лечения - если вторая почка без патологии, то после удаления больной почки АД нормализуется.

в) реноваскулярная или вазоренальная - при нарушении кровоснабжения почек и при врожденных сужениях артерий, или гипоплазии их, аневризмах, при приобретенных поражениях артерий при атеросклерозе, тромбозе, кальцинозе, сдавлении рубцами, гематомами, новообразованиями (в эксперименте - винтовой зажим, резиновая капсула).

В этом случае ведущая роль в стимуляции секреции *ренина* принадлежит уменьшению кровотока в почечных артериях. Образующийся *ангиотензин-II* оказывает прямое прессорное действие и стимулирует синтез *альдостерона*, который в свою очередь увеличивает накопление Na^+ в сосудистых стенках и усиливает прессорные реакции.

г) при урологических заболеваниях почек и мочевыводящих путей (врожденных - гипоплазия почек, поликистоз) или приобретенных (почечнокаменная болезнь, опухоли структуры мочевыводящих путей), при травмах почек, с образованием гематом в околопочечниковой клетчатке.

д) ренопривная артериальная гипертензия развивается после удаления обеих почек. В норме в почках вырабатываются антигипертензивные факторы - *кинины* и *простагландины* и при их недостатке повышается АД. Особенное значение при этой гипертензии имеет нарушение равновесия в содержании в тканях и тканевых жидкостях Na^+ и K^+ . Ренопривная гипертензия сопровождается отеками, причем отеки исчезают и АД нормализуется, если при лечении применяется аппарат "искусственная почка" с соответствующим подбором электролитов в перфузионной жидкости.

2. Неврогенные симптоматические артериальные гипертензии:

а) центрогенные - связанные с поражением головного мозга - энцефалит, опухоли, кровоизлияния, ишемия, травмы (в эксперименте - путем создания у животных отрицательных эмоций - страха, ярости, невозможности избежать опасности; перенапряжения ВНД - выработка сложных дифференцировочных рефлексов, перестройка стереотипов, извращение суточных ритмов, перевязка сосудов, сдавление мозговой ткани).

б) периферические - связанные с поражением периферической НС - при полиомиелите, полиневрите; рефлексогенная (растормаживания) у

больных атеросклерозом сосудистая стенка малорастяжима → уменьшение раздражения барорецепторов и повышение АД (в эксперименте при перерезке депрессорных нервов от аорты или каротидных синусов).

3. Эндокринопатическая артериальная гипертензия:

а) при гормональных опухолях гипофиза – акромегалия + повышение АД, болезнь Иценко-Кушинга + повышение уровня кортизола;

б) при опухолях коры надпочечников – повышение уровня глюкокортикоидов, минералокортикоидов → гиперальдостеронизм, феохромоцитома → повышение уровня норадреналина;

в) при диффузном токсическом зобе – повышение уровня тироксина → гиперкинезия;

г) при дискриинии в период климакса.

4. Гемодинамическая артериальная гипертензия:

а) при снижении эластичности стенок аорты и крупных сосудов не происходит адекватного растяжения сосудистой стенки пульсовой волной, проходящей по сосудам;

б) гипертензия при недостаточности аортального клапана обусловлена увеличением конечного диастолического объема крови в левом желудочке в следствие регургитации крови из аорты в период диастолы;

в) гипертензия при коарктации аорты связана с одной стороны с резким повышением сопротивления кровотоку на участке сужения аорты, а с другой стороны - с нарушением кровоснабжения почек, поскольку почечные артерии отходят ниже места коарктации;

г) сужение сонных, позвоночных или базилярной артерии ведет к ишемизации мозга - цереброишемическая артериальная гипертензия;

д) чисто диастолическая артериальная гипертензия развивается при повышении периферического сопротивления артериальному кровотоку из-за снижения пропульсивной функции левого желудочка при миокардитах или недостаточностью его из-за перенапряжения или нарушения венозного возврата крови к сердцу.

Гипертоническая болезнь (ГБ)- эссенциальная, первичная - основными проявлениями которой являются:

1. повышенное АД с частыми церебральными расстройствами сосудистого тонуса;

2. стадийность в развитии симптомов;

3. выраженная зависимость от функционального состояния нервных механизмов регуляции АД;

4. отсутствие видимой причинной связи болезни с первичным органическим поражением каких-либо органов или систем. Это и отличает ГБ от вторичных (симптоматических артериальных гипертензий), в основе которых лежит поражение внутренних органов

или систем, регулирующих АД. Ведущий, пусковой фактор ГБ - спазм артерий в следствие растормаживания СДЦ и возникновения в нем патологической доминанты (застойного, длительного, инертного возбуждения, подкрепляющегося неспецифическими раздражителями и не имеющего биологической целесообразности для организма). Основной причиной ГБ является острое или длительное эмоциональное перенапряжение, ведущее к развитию невроза и нарушению нервных механизмов регуляции АД на фоне слабости основных корковых процессов.

Очевидно есть еще какие-то приобретенные или врожденные особенности организма (в т.ч. особенности личности). Возможно, к развитию ГБ предрасполагают генетически обусловленные особенности обмена веществ - отмечено, что у родственников больных ГБ частота этого заболевания выше, чем среди населения в целом.

Отмечена высокая заболеваемость ГБ у однояйцевых близнецов.

Определенное значение имеет избыточное потребление поваренной соли - 3 группы населения:

- а) солят не глядя (12% ГБ);
- б) солят по вкусу (7% ГБ);
- в) не подсаливают (1% ГБ).

И есть еще одна теория - роль наследственного дефекта клеточных мембран, изменяющего проницаемость мембран для электролитов и как следствие этого:

1. повышается концентрация Na^+ в клетке и снижается концентрация K^+ и
2. увеличивается концентрация свободного Ca^{2+} , что повышает сократимость клетки и высвобождает агенты симпатoadреналового действия.

Согласно этой теории - это и есть причина ГБ, а эмоциональный стресс - как условие для выявления патологии.

Уже в начальном периоде ГБ в патогенез включаются изменения со стороны гуморальных прессорных и депрессорных систем. Их активация носит компенсаторный характер и возникает как реакция на перенапряжение и нарушение трофики нервных клеток головного мозга. Быстро формируется гиперкинетический тип кровообращения - повышение сердечного выброса и мало меняется общее периферическое сопротивление сосудов. Но очень часто рано повышается сосудистое сопротивление в почках - развивается ишемизация и усиливается активность ренин-ангиотензиновой системы.

В этот период, пока растяжимость и эластичность аорты еще сохранены, происходит перенастройка барорецепторов синокаротидной зоны и дуги аорты, что выражается в сохранении нормальной активности аортального нерва при повышенном АД (а в норме - депрессорный эффект). Возможно, эта "перенастройка" барорецепторов обеспечивает задачи регуляции кровоснабжения, сдвигая его параметры на

оптимальный для новых условий уровень. Но затем утолщение стенок аорты и сонных артерий и уменьшение их эластичности на более поздних стадиях ГБ приводит к снижению чувствительности барорецепторов и уменьшению депрессорных реакций.

Влияние ЦНС на тонус артерий и особенно артериол, а также на функцию миокарда опосредуется через симпато-адреналовую систему, включая сосудодвигательные центры подбугорья, симпатический нерв, надпочечники, α - и β -адренергические рецепторы сердца и сосудов, что в итоге ведет к гиперкинезии сердца и констрикции сосудов. В начальных стадиях из-за повышения сердечного выброса почечный кровоток может быть усилен и это ведет к повышению мочеотделения и экскреции Na^+ . Потеря натрия стимулирует секрецию альдостерона, задерживающего натрий в тканях и стенках артериол, что повышает их чувствительность к прессорным воздействиям. Т.о., формируются порочные круги:

1) усиление секреции катехоламинов + почечный фактор \rightarrow ренин-ангиотензиновый механизм \rightarrow СДЦ \rightarrow повышение уровня катехоламинов;

2) ренин-ангиотензиновый и альдостероновый механизмы потенцируют друг друга;

3) ослабление депрессорного механизма способствует растормаживанию СДЦ \rightarrow повышение АД и снижение возбудимости депрессорных барорецепторов.

Стабильность и выраженность артериальной гипертензии при гипертонической болезни определяется не только активностью прессорных систем организма, но и состоянием ряда депрессорных систем, в том числе кининовой системы почек и крови, активностью ангиотенгиназы и почечных простагландинов.

Повышение активности депрессорных механизмов на ранних стадиях гипертонической болезни следует рассматривать как реакцию на артериальную гипертензию. В физиологических условиях депрессорные системы нейтрализуют действие факторов, вызывающих повышение АД, поскольку между прессорными и депрессорными системами есть четкое взаимодействие.

Период стабилизации гипертонической болезни характеризуется новыми гемодинамическими сдвигами: постепенным уменьшением сердечного выброса и нарастанием общего периферического сосудистого сопротивления. Большую роль в этот период играет снижение компенсаторных резервов депрессорных нервных и гуморальных механизмов (гуморальные депрессорные системы, чувствительность барорецепторов дуги аорты и синокаротидной зоны). Постоянное напряжение гипоталамических структур, ответственных за регуляцию АД, приводит к тому, что первоначально нестойкое и кратковременное повышение тонуса артериол (и в особенности артериол почек) становится постоянным. Поэтому в патогенезе гипертонической болезни в период стабилизации все большую роль играют гуморальные факторы.

Функциональное (вазоконстрикция), а затем и органическое (артериоалогиялиноз) сужение почечных артериол вызывает гиперфункцию и гипертрофию юкстагломерулярного аппарата и повышение секреции *ренина*.

В патогенез нередко включаются новые звенья - в частности повышение прессорной активности гипоталамических структур под влиянием ишемии, связанной с вазоконстрикцией и ангиопатией сосудов головного мозга. У значительной части больных развивается атеросклероз аорты, ведущий к потере ее эластичности, что способствует дальнейшему повышению систолического давления и разрушению барорецепторных зон. Атеросклероз артерий головного мозга и почечных артерий создает предпосылки к стабилизации повышенного АД в связи с постоянной ишемией мозга и почек.

Рано возникает перегрузка сердца и развивается сердечная недостаточность.

См. “хроническая сердечная недостаточность” – тема № XXIV.

Тема №26 «Патофизиология системы кровообращения. Артериальные гипотензии»

Гипотензии - понижение артериального давления ниже 100/60 мм рт.ст. (для лиц старше 30 лет - ниже 105/65 мм рт. ст.) или при снижении среднединамического АД ниже 75 ($90/60:2=75$).

Классификация:



Первичная (эссенциальная) артериальная гипотензия некоторыми авторами рассматривается как гипотоническая болезнь - гипотензивный тип *нейро*-циркуляторной дистонии. Предполагается, что в патогенезе первичной артериальной гипотонии играют роль нарушения высших вегетативных центров вазомоторной регуляции, это ведет к стойкому уменьшению общего периферического сопротивления при недостаточном увеличении сердечного выброса.

Течение и клинические проявления первичной артериальной гипотензии не закономерны. Весной и летом чаще обострения, а так же после острых инфекционных заболеваний.

Встречается заболевание чаще у женщин 31-40 лет. При развитии у детей и подростков придается значение наследственной отягощенности, несоблюдению режима дня, конфликтным ситуациям в школе или дома, перенесенным инфекционным заболеваниями.

Острая артериальная гипотензия чаще всего является следствием острой сердечно-сосудистой недостаточности или сосудистой недостаточности при шоке различного генеза или коллапсе, при внутреннем кровотечении и кровопотере, при внезапном перераспределении массы циркулирующей крови, при тяжелых интоксикациях, инфекциях (грипп, сыпной и брюшной тиф, пищевые токсикоинфекции, дизентерия), отравлении различными ядами, при неправильном применении нейролептиков, ганглиоблокаторов, симпатолитиков.

Из островозникающих гипотензий наиболее важное место занимает шок - типовой фазово-развивающийся патологический процесс, возникающий вследствие расстройств нейрогуморальной регуляции, вызванных экстремальными воздействиями и характеризуется уменьшением кровоснабжения тканей, нарушением обменных процессов, гипоксией и угнетением функций организма.

Классификация шока:

I. Ноцицептивные (болевые):

а) экзогенные:

1. травматический;
2. операционный – недостаточность анестезии;
3. отморожения;
4. ожоги;
5. электрошок;

б) эндогенные:

1. кардиогенный (инфаркт миокарда);
2. перфорация язвы;
3. почечно-каменная болезнь;

II. Гуморальные:

1. гемотрансфузионный;
2. анафилактический;
3. септический;

Экспериментальные: инсулиновый, пептонный, адреналовый, гистаминовый.

III. Психогенные:

1. отрицательные эмоции;
2. избыток положительных эмоций;

Общим и наиболее существенным признаком для всех форм шока является остро наступающее уменьшение кровотока тканей с различным нарушением кровоснабжения клеток различных органов. Практика свидетельствует, что для успешного лечения больных в состоянии шока, для контроля и ухода за ними необходимо учитывать 2 аспекта:

Причину и характер развития шока с одной стороны, и общее расстройство микроциркуляции - с другой.

Диагноз шок ставят на основании конкретных признаков нарушения функции системы кровообращения:

- холодная, влажная, бледно-цианотичная или мраморная окраска кожи,
- резко замедленный кровоток ногтевого ложа,
- беспокойство и затемнение сознания, диспноэ, олигоурия, тахикардия, уменьшение АД и амплитуды его размаха. Все симптомы шока развиваются вследствие критического уменьшения капиллярного кровотока пораженных органов. Кожа из-за уменьшения кровотока становится холодной, влажной и цианотично-бледной, уменьшение кровоснабжения головного мозга проявляется беспокойством и затемнением сознания, диспноэ, тахикардия, уменьшение АД и амплитуды его размаха, уменьшение кровотока в легких - одышку; уменьшение почечного кровотока ведет к уменьшению количества выделяемой мочи - олигурии. Критическое снижение кровотока ведет к недостаточному снабжению тканей O_2 , питательными веществами и оттока шлаков. Вследствие этого будет нарушение или утрата нормальной функции клеток и даже гибель. Т.о., с точки зрения патофизиологии понятие *шок* означает *расстройство капиллярной перфузии с недостаточным снабжением кислородом* и нарушением обмена веществ клеток различных органов.

2.5% всех травм сопровождаются шоком, летальность при шоке 9-90%.

В клинике шока выделяют эректильную и торпидную фазы. Основными пусковыми моментами патогенеза травматического шока являются:

- а) интенсивная афферентная импульсация;
- б) кровопотеря;
- в) резорбция продуктов распада поврежденных тканей, а в последующем - интоксикация продуктами нарушенного распада.

Развитие травматического шока на ранних стадиях обусловлено нарушениями деятельности нервной и эндокринной систем. Раздражение нервных элементов при травме и распространение возбуждения определяются силой раздражителя, локализацией повреждения и его обширностью, интенсивностью потока импульсации из органов с нарушенными функциями. Раздражение нервных элементов долгое время поддерживается сдавливанием нервных волокон, действием на рецепторы токсических продуктов поврежденных тканей, нарушенного обмена веществ и т.д.

Эректильная фаза характеризуется генерализованным двигательным и речевым возбуждением, повышением чувствительности к дополнительным раздражениям. Возбуждение распространяется и на вегетативные центры, что приводит к выбросу в кровь катехоламинов, в результате стимулируется деятельность сердца, повышается тонус сосудов и соответственно АД, усиливается обмен веществ, повышается свертываемость крови, повышается уровень глюкозы - как компенсаторные явления. Чем длиннее эректильная фаза - тем короче

торпидная и затем смерть, при чрезвычайно сильной травме может быть практически сразу торпидная фаза. Эректильная фаза может длиться 10-15 мин., редко час: чем сильнее возбуждение, тем быстрее наступает торможение. Торпидная фаза наступает быстро, без предвестников и длится от несколько часов до 2 суток (максимум). Тетрада по Пирогову:

1) резкое угнетение болевой чувствительности и всего афферентного звена в целом;

2) резкое угнетение эфферентных систем - нервной, двигательной, кровообращения и дыхания;

3) сохранения сознания до самой гибели;

4) отсутствия тенденции к самостоятельному выходу из шока.

Потеря чувствительности во время торпидной фазы связана с развитием нисходящего торможения, сознание сохранено, пострадавший находится в состоянии окоченения.

В эту фазу Пирогов оперировал без наркоза, но потом обязательно проводил противошоковые мероприятия.

Особенности современного шока:

1) сверхтяжелые пострадавшие (по Беркутову) "*убитые, не успевшие умереть*" - очень быстро доставлены скорой помощью с места травмы в стационар;

2) поэтому врачи стали видеть эректильную фазу шока;

3) много сочетанных повреждений (различных анатомофизиологических областей) - голова, грудь, живот, нижние конечности;

4) более 90% пострадавших в состоянии алкогольного опьянения, которое смазывает клиническую картину. Более 90% всех шоков - травматические, и среди них более 90% автомобильные.

Патогенез шока (травматического) связан с изменением деятельности нервной системы - мощная афферентная (болевая) импульсация в мозг приводит к генерализованному возбуждению большинства нервных центров - нарушается соотношение возбуждения и торможения - по мере развития возбуждения возникают предпосылки для возникновения запредельного торможения, которое возникает сначала в зрительных буграх (коллекторах чувствительности), носит активный нисходящий характер с сохранением сознания. Впервые показал Сеченов в 1861 г. (опыт "белой дамы"). Парабиотическое торможение имеет фазность: уравнивательная - нет дифференцировки раздражителей; парадоксальная - на сильный раздражитель реакции нет (громкий звук, а на слабый - есть (на шепот)), наркотическая; тормозная - больной отключается. У пострадавшего может быть парадоксальная реакция - извращение действия лекарственных веществ - снижение АД на введение адреналина.

Нарушение нервной регуляции сочетается с реакцией эндокринной системы и прежде всего тех желез, которые отличаются быстротой гормонального ответа: первоначально выявляется активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (увеличение содержания АКТГ,

увеличение содержания глюко- и минералокортикоидов, увеличение содержания катехоламинов), усиление свертывания крови, а затем постепенное угнетение периферического звена механизмов эндокринной регуляции, развитие венадпочечниковой глюкокортикоидной недостаточности.

Изменения в рефлекторной и гуморальной регуляции прежде всего сказываются на деятельности системы кровообращения: в эректильной фазе вследствие активизации симпатoadреналовой системы и выброса катехоламинов развивается генерализованный спазм резистивных сосудов (резистивные - артерии и артериолы, пре- и посткапиллярные сфинктеры и венулы, а вены - это ёмкостные сосуды) и увеличение АД. Но как только АД превысит 160 мм рт. ст. - открываются артерио-венозные шунты, часть крови идет в венозное русло (централизация кровообращения) минуя капилляры, это ведет к повышению венозного давления, нарушению оттока крови из капилляров и их ретроградному заполнению. Уменьшение капиллярного кровотока на фоне стимуляции обменных процессов уже в эректильной фазе приводит к развитию гипоксии и кислородного долга. Задержка крови в капиллярах и посткапиллярных венулах (особенно внутренних органов) - депонирование в сочетании с кровопотерей ведет к быстрому развитию гиповолемии, этому же способствуют экстравазация жидкости.

Дефицит объемов (гиповолемия) является наиболее частым фактором, вызывающим шок. Наряду со снижением ОЦК имеет значение ее состав, от которого зависят реологические свойства крови. Вязкость крови увеличивается с возрастанием гематокрита и повышением концентрации белка плазмы. Чем больше количество эритроцитов и лейкоцитов в крови, тем хуже ее реологические свойства. В таком случае необходимо более высокое давление, чтобы "продавить" кровь через периферические сосуды. Вязкая кровь оказывает сердцу как органу - насосу большее сопротивление. Т.о. вязкость крови определяет сопротивление периферическому кровотоку. Другим фактором, от которого зависит вязкость крови, является скорость ее собственного тока. С уменьшением скорости кровотока вязкость увеличивается, и чем медленнее течет кровь, тем более вязкой она становится.

Острый дефицит объема вследствие потери крови, плазмы или жидкостей организма ведет к уменьшению венозного возврата к сердцу и тем самым к снижению давления наполнения камер сердца во время диастолы. Следствием этого является снижение УОС и снижение АД. Организм реагирует на это повышением возбудимости симпатической нервной системы и максимальным выбросом катехоламинов (адреналина и норадреналина). Увеличивается ЧСС, увеличивается периферическое сопротивление. Это называется симпатoadренергической реакцией. Она представляет собой попытку организма удержать МОС и АД в нормальных пределах (за счет увеличения ЧСС и ПС). Увеличение ЧСС достигается путем стимуляции β -рецепторов сердца, а вазоконстрикция -

через α -рецепторы сосудистых стенок. Вазоконстрикция *никогда не охватывает все периферические сосуды равномерно*. В одних органах она более выражена, в других может вообще отсутствовать. Вазоконстрикция особенно *выражена в кровеносной системе внутренних органов*, иннервируемых *pervus splanchnicus* (печень, поджелудочная железа, кишечник), а также в почках, коже и мышечной системе. В такой разнородной реакции различных органов заложен свой смысл. За счет понижения кровоснабжения тех органов, которые для выживания организма в остром периоде имеют меньшее значение, *оставшаяся кровь направляется к центральным органам - сердцу и головному мозгу*. В процессе симпатoadренергической реакции повышается тонус не только периферических сосудов сопротивления, но и объёмных сосудов.

А это значит снижение ёмкости венозного русла. Вследствие этого происходит равномерное распределение объема крови венозного колена кровообращения на фоне снижения ОЦК. Значит диспропорция между фактически циркулирующим объемом крови и объемом сосудистого русла уменьшается.

Симпатоадренергическая противореакция в коротком интервале времени целесообразна. В начальной стадии шока она обеспечивает на нормальном уровне кровотоков венечных сосудов сердца и сосудов головного мозга. Но если не происходит быстрой нормализации ОЦК, то на первый план все более выступают отрицательные качества вазоконстрикции, а именно понижение перфузии тех органов, за счет которых достигается централизация.

С расстройствами кровообращения связана гипоксия ткани: гликолиз - анаэробный путь \rightarrow гиперлактацидемия \rightarrow ишемический метаболический ацидоз тканей стимулирует активность вазоактивных метаболитов: K^+ , CO_2 , гистамин, серотонин, брадикинин \rightarrow повышение проницаемости сосудов и снижение их тонуса, дальнейшее расширение сосудов; все это является основной причиной снижения сердечного выброса и МОС - развивается гипотензия - снижение АД (начало торпидной фазы).

Метаболиты также повышают проницаемость сосудистых мембран: экстравазация \rightarrow сгущение крови, потеря форменными элементами крови электрического отрицательного заряда \rightarrow сладж и склеивание в монетные столбики - агглютинаты. В кислой среде в тканях активируются ферменты лизосом и еще больше повышают проницаемость сосудов снаружи, повышают экстравазацию и запустевание сосудов. В сосуды из ткани входит тканевой тромбопластин и сладж превращается в тромбоз. Кровоток в капиллярах прекращается из-за уменьшения венозного возврата и к сосудистой недостаточности присоединяется сердечная недостаточность. Как только в сосудах виллизиева круга понижается АД (25-30 мм рт.ст.) - клиническая смерть. Максимальные изменения выражены в шоковых органах: печени, почках, легких.

Классификация степени шока по систолическому АД и ЧСС:

1 степень - легкий 90 мм рт. ст., 100/мин.;

2 степень - средний 90-75 мм рт. ст., 100-130/мин.;

3 степень - тяжелый - ниже 75 мм рт. ст., 130/мин - стадия истинного (рефрактерного) необратимого шока. Если у пострадавшего АД=60 мм рт. ст. в течении 5 часов или АД=40 мм. рт. ст. в течении 1,5 часов, то дальнейшие современные методы лечения не эффективны.

Стадии патогенеза шока: периоды шока

1 нервная

2 сосудистая

3 метаболическая

Однако компенсаторные возможности организма достаточно велики - 15% сохраненной ткани печени обеспечивает ее функцию, почка - 1/4 ее ткани, легкие - 45%; потеря 35% форменных элементов не смертельна.

Шок - как компонент травматической болезни. Концепция травматической болезни: все процессы в организме от момента травмы до полного излечения *включают* 4 периода:

1) первичная реакция до двух суток, в основном - шок.

2) период ранних проявлений и ранних осложнений 2-14 суток (ОПН, печень, пневмония)

3) поздних проявлений и поздних осложнений после двух недель - гнойные осложнения - сепсис, остеомиелит, пневмонии.

4) реабилитация.

Во второй и третий периоды погибает столько же, как и в первом шоке. При сочетании тяжелой черепно-мозговой травмы с внечерепными повреждениями эректильная фаза шока удлиняется, а в торпидной быстро прогрессируют расстройства кровообращения, существенно укорачивается период временной адаптации торпидной фазы. Повреждения органов грудной клетки усугубляют расстройства дыхания, особенно при возникновении пневмоторакса и гемоторакса и к гипоксии присоединяется гиперкапния. Могут быть закрытые повреждения сердца и резкое понижение МОС.

При сочетанных травмах могут быть повреждения печени и массивные кровотечения, усугубляющие типичную для шока гиповолемию. Повреждения поджелудочной железы могут привести к развитию травматического панкреатита, гиперферментемии и нарушению свертывающей системы крови.

К травматическому шоку близок по механизму шок при электротравме: если только не возникла фибрилляция желудочков при действии электрического тока. При электрической травме выражена короткая эректильная фаза с последующей длительной торпидной. Пусковой фактор - раздражение током рецепторов и нервных стволов, что ведет к первоначальному спазму сосудов и перераспределению крови. В результате развиваются типичные расстройства кровообращения и снижение МОС, артериальная гипотензия, расстройства дыхания и обмена веществ.

Ожоговый шок, возникающий при обширных термических повреждениях, тоже близок к травматическому, т.к. ведущая роль в его патогенезе принадлежит раздражению обширных рецепторных зон и повреждению тканевых элементов - появлению очага возбуждения и затем торможению ЦНС. Вместе с изменениями эндокринной регуляции это ведет к развитию гемодинамических и обменных нарушений из-за дегидратации тканей и расстройства водного обмена, сгущения крови, повышения ее вязкости, интоксикации продуктами распада поврежденных тканей, нарушения функции почек.

Кардиогенный шок при обширном инфаркте миокарда характеризуется первоначальным значительным снижением МО крови вследствие ослабления сократительной функции сердца, вызванной расстройствами трофики миокарда. Большую роль, играет интенсивная афферентная импульсация из зоны некроза. Венозный возврат при этом непропорционально изменяется, что может привести к нарушениям кровообращения в малом круге и при действии других факторов - к развитию отека легких. В 64% может быть гибель в течение суток от разрыва стенки, гемотампонады без расстройства метаболизма.

Анафилактический шок отличается тем, что пусковым механизмом в его патогенезе является реакция антиген-антитело, в результате чего активируются протеазы крови, высвобождаются из тучных клеток гистамин, серотонин и другие вазоактивные вещества, вызывающие первичную дилатацию резистивных сосудов, понижение периферического сопротивления и артериальную гипотензию.

К *анафилактическому* близок гемотранфузионный шок, где основным механизмом является взаимодействие антигенов чужеродных эритроцитов (несовместимых по системе АВ0 с антителами сыворотки крови) - в итоге агглютинация эритроцитов, их гемолиз + высвобождение вазоактивных веществ → дилатация сосудов + блокада микроциркуляторного русла агглютинированными эритроцитами + повреждение эпителия паренхиматозных органов продуктами гемолиза.

Принципы патогенетической терапии шока (по Неговскому). Борьба с шоком должна быть комплексной, одновременной и направленной на восстановление трех систем:

1) нервной - снять боль - блокады, наркоз, краниocereбральная гипотермия,

2) восстановление кровообращения - *инфузия лекарств только в сосуды* или сердце и никаких пероральных введений (торможение всасывательной функции и моторики ЖКТ). Улучшить питание нервных клеток, предотвратить декортикацию.

3) Дыхание - борьба с метаболическим ацидозом, обильная оксигенация + гипербарическая оксигенация, *обязательно учитывать состояние пострадавшего.*

Коллапс - остро развивающаяся сосудистая недостаточность с падением сосудистого тонуса и острым понижением ОЦК. При этом

уменьшается приток венозной крови к сердцу, снижается серд. выброс, понижается АД и венозное давление, нарушается перфузия тканей и обмен веществ, развивается гипоксия головного мозга и угнетаются жизненноважные функции организма. Коллапс развивается как осложнение при тяжелых патологических состояниях и острых заболеваниях внутренних органов - при перитоните, остром панкреатите, что связано с эндогенной интоксикацией. Инфекционный коллапс развивается как осложнение при острых менингоэнцефалитах, брюшном и сыпном тифе, острой дизентерии, и т.п. в связи с интоксикацией эндо- и экзотоксинами микроорганизмов, преимущественно влияющей на ЦНС или на рецепторы пре- и посткапилляров.

Гипоксический коллапс может быть в условиях понижения O_2 особенно в сочетании с пониженным барометрическим давлением. Причиной циркуляторных нарушений здесь будет недостаточность приспособительных реакций организма, что ведет к гипоксии, действующей прямо или косвенно через рецепторный аппарат системы на СДЦ. Развитию коллапса способствует гипокапния (следствие гипервентиляции, что ведет к расширению сосудов, депонированию и понижению ОЦК).

Ортостатический коллапс (возникает при быстром переходе из горизонтального в вертикальное положение и обусловлен перераспределением крови с увеличением общего объема венозного русла и снижением венозного возврата к сердцу. В основе его лежит недостаточность венозного тонуса. Он может возникать в послеоперационном периоде при быстрой эвакуации асцитической жидкости или в результате спинномозговой или перидуральной анестезии.

Одной из частых форм является геморрагический коллапс, развивающийся при острой массивной кровопотере в связи с быстрым уменьшением ОЦК. Такое же состояние может возникнуть в следствие обильной плазмопотери при ожогах, водно-электролитных расстройствах при тяжелой диарее, неукротимых рвотах, при нерациональном применении мочегонных средств.

Коллапс может быть при острых заболеваниях сердца, сопровождающихся резким и быстрым понижением УО (инфаркт миокарда, гемоперикард, острый миокардит, при тромбоэмболиях легочной артерии). Острая сердечнососудистая недостаточность при этих состояниях часто называется синдромом малого выброса (при кардиогенном шоке).

В патогенезе коллапса можно условно выделить два основных механизма, которые часто сочетаются. Один механизм заключается в падении тонуса артериол и вен в результате воздействия инфекционных, токсических, физических, аллергических, и других факторов непосредственно на сосудистую стенку, СДЦ и сосудистые зоны. При недостаточности компенсаторных механизмов снижение

периферического тонуса сосудов (парез сосудов) ведет к патологическому повышению емкости сосудистого русла, понижению ОЦК с депонированием крови в некоторых сосудистых областях, понижением венозного притока к сердцу, повышением ЧСС, понижением АД.

Другой механизм связан непосредственно с быстрым понижением массы циркулирующей крови (например, при массивной кровопотере и плазмопотере, когда это превосходит компенсаторные возможности организма). Возникающий в ответ на это рефлекторный спазм мелких сосудов + повышение ЧСС под влиянием повышенного выброса катехоламинов может оказаться недостаточными для сохранения нормального уровня АД. Понижение ОЦК снижает возврат крови к сердцу и соответственно понижает УО, нарушает систему микроциркуляции. Кровь скапливается в капиллярах, понижается АД. Развивается гипоксия циркуляторного типа и метаболический ацидоз, которые ведут к повреждению сосудистой стенки, повышению ее проницаемости. Это способствует переходу воды и электролитов из крови в межклеточное пространство. Нарушаются реологические свойства, возникает гиперкоагуляция крови, патологическая агрегация эритроцитов и тромбоцитов, создаются условия для образования микротромбов.

Обморок - внезапно развивающееся патологическое состояние характеризуется резким ухудшением самочувствия, тягостными переживаниями, дискомфортом, вегетативно-сосудистыми расстройствами, снижением мышечного тонуса и кратковременным нарушением сознания. Обморок может быть вызван действием различных факторов, вызывающих преходящий спазм сосудов головного мозга, в том числе отрицательными эмоциями в связи с испугом, неприятным зрелищем, в конфликтной ситуации (психогенный обморок), болью (болевой обморок). Клинически обморок имеет три последовательные сменяющиеся стадии - предвестников, нарушение сознания и восстановительный период.

Лечение направлено на улучшение кровоснабжения и оксигенации головного мозга. Больного нужно положить, опустить голову и приподнять ноги, обеспечить доступ свежего воздуха, освободить от стесняющей одежды, побрызгать в лицо холодной водой. При необходимости дать подышать парами нашатырного спирта.

В тяжелых случаях, когда обморок затягивается - показан непрямой массаж сердца и искусственное дыхание.

Тема №27 «Патофизиология системы пищеварения»

1. Понятие о системе пищеварения.
2. Причины нарушений пищеварения.
3. Общие закономерности нарушений функций ЖКТ.
4. Методы исследования системы пищеварения.

5. Виды, этиология и патогенез нарушений функции желудка.
6. Этиология и патогенез нарушений кишечного пищеварения.

Пищеварение - начальный этап ассимиляции пищи у человека и животных, заключающийся в превращении исходных пищевых структур в компоненты, лишенные видовой специфичности, всасывании их и участии в промежуточном обмене.

Система пищеварения (СП) как и любая другая функциональная система представлена:

1. Аfferентным звеном регуляции. Это вкусовые рецепторы полости рта, языка, пищевода, желудка, кишечника и главных пищеварительных желез, печени, поджелудочной железы. Обоняние – верхние дыхательные пути.

2. ЦНС - пищевой центр, его двигательные компоненты - поиск, прием и продвижение пищи и секреторный компоненты - соки.

3. Эффекторный или исполнительный аппарат: полость рта, пищевод, желудок, кишечник и главные пищеварительные железы - печень и поджелудочная железа.

Патология различных отделов.

I. Нарушение рецепторного аппарата. Гипергевзия (повышение вкусовых ощущений - горчица, перец, аджика), гипогевзия, агевзия (налеты прикрывают сосочки языка - снижается их возбудимость - нужен туалет полости рта), парагевзия (самопроизвольно, без раздражения горечь во рту), дисгевзия (сладкое с горьким, прием в пищу несъедобных веществ: дети - мед, уголь; у собак при бешенстве в желудке находят камни, щепки, стекла).

II. Изменения ощущения голода: булимия - постоянный голод, гиперрексия - сопровождается большим приемом пищи, гипорексия - при потере аппетита, анорексия или акория - полное отсутствие аппетита при разрушении вентролатеральных ядер гипоталамуса.

ЦНС оказывает на ЖКТ мощные трофические влияния (обмен, регенерация). Нарушение трофической функции ЦНС вызывает тяжелые дистрофические изменения в виде кровоизлияний, очагов некроза и даже трофических язв. Исследованиями академика А.Д.Сперанского показано, что, например, раздражение дна турецкого седла в основании мозга стеклянным шариком или металлическим кольцом ведет у собак к нарушению трофики, к появлению язвы роговицы, разрушению десен, кровоизлиянию пилоруса, двенадцатиперстной кишки.

III. Нарушения эффекторного отдела СП - ЖКТ:

1. Недостаточность усвоения пищи ведет к явлению голодания. Объективно это проявляется весьма разнообразно:

- а) отрицательный азотистый баланс,
- б) гипопроотеинемия,
- в) гипоавитаминозы,

- г) потеря веса у детей, исхудание,
- д) снижение реактивности и резистентности,
- е) у детей - замедление роста и развития.

2. Причины нарушения пищеварения:

- а) нарушения характера питания - сухоядение, спешка, гипосаливация, недоброкачественность пищи,
- б) инфекции - дизентерия, брюшной тиф и паратифы, холера, сальмонеллёз, аскаридоз у девушки,
- в) отравления ртутью, свинцом, алкоголем, никотином,
- г) опухоли различных отделов - от губы до прямой кишки,
- д) послеоперационные состояния,
- е) психические травмы (резкий испуг - медвежья болезнь; внезапное торможение коры и растормаживание nervus vagus), длительное угнетенное состояние - исхудание и истощение,
- ж) врожденные аномалии развития: волчья пасть (молоко выливается - ребенок обречен, нужна срочная операция - пластика (Т.В.Шарова)); дивертикул пищевода (застой и гниение пищи, инфицирование и прорыв в средостение - медиастенит); стеноз привратника, атрезия заднего прохода,
- з) травмы: механические, ранения, химические - ожег уксусом, каустической содой (у детей и алкоголиков), термические ожоги (обманчив жирный суп), радиоактивное облучение - тошнота, рвота.

Рассматривая патофизиологию системы пищеварения в онтогенезе, прежде всего отметим ее возрастные особенности.

1. Реактивность - любое раздражение даёт реакцию ЖКТ: лихорадка, катар верхних дыхательных путей, ОРЗ, отит, пневмония - в виде рвоты, поноса.

2. Несоответствие между быстрым ростом и большой нагрузкой на ЖКТ и его незрелостью, особенно при неправильном вскармливании, раннем прикорме, важно грудное вскармливание.

3. Незрелость ферментов.

4. Высокая проницаемость для непереваренных белков - молоко - смерть в колыбели, яйцо; ворсин больше, капилляры шире, много продольных складок.

5. Недоразвитие полости рта - рот - как узкая сосательная полость, зубные отростки неразвиты, твердое небо плоское, поперечные складки малы.

6. Широкие ушные (евстахиевы) трубы - легко проникают инфекции и в итоге отиты.

7. Слабо развиты слюнные железы - что вызывает сухость, налеты.

8. Вертикальный желудок - легко возникает срыгивание через широкий вход.

9. Высокая проницаемость ЖКТ для непереваренных белков куриного яйца, коровье молоко - смерть в колыбели - шок.

Наиболее ярко недостаточность пищеварения у детей проявляется при диспепсиях в виде упорной: 1) рвоты и 2) поноса (или диареи). Все это нарушает усвоение пищевых веществ и воды. Ведет к обезвоживанию, интоксикации, потере веса и истощению организма.

Общие закономерности нарушения функций ЖКТ:

1. Все функции тесно взаимосвязаны: нарушение секреторной - моторной - инкреторной функции.

2. Все отделы ЖКТ очень тесно взаимосвязаны единством нейрогуморальной регуляции, пищевой центр регулирует фазы сокоотделения: 1) рефлексорная - вид и запах, пища в полости рта, 2) химическая.

3. От качества работы предыдущих отделов зависит состояние пищеварения в последующих. Например: состояние желудка - от полости рта, сухоядение на скорую руку ведет к гастритам, язве; состояние кишечника зависит от кислотности желудка: гиперсекреция - запоры, гипосекреция - поносы. Глубокие нарушения нормальных взаимоотношений между желудком и двенадцатиперстной кишкой могут привести к язвенной болезни. Так при повышении тонуса *nervus vagus* возникает гиперсекреция - усиление выделения желудочного сока не только в желудок, но и в двенадцатиперстную кишку. Это ведет к возникновению некомпенсированной стадии сокоотделения. Происходит **ацидификация** или окисление содержимого двенадцатиперстной кишки. И если имеется недостаток секретов, которые ощелачивают среду - происходит переваривание слизистой двенадцатиперстной кишки - образование в ней язвы. Это связано с тем, что слизистая двенадцатиперстной кишки не имеет защитных механизмов, особенно в начальной части луковицы двенадцатиперстной кишки.

В свою очередь наличие язвы в двенадцатиперстной кишке может способствовать самоперивариванию слизистой пилорического отдела желудка и образованию язвы желудка. Это обусловлено тем, что при язве двенадцатиперстной кишки привратник плотно не закрывается - возникает зияние. В результате если в норме сок двенадцатиперстной кишки забрасывается только в ее луковицу и в желудок не попадает, то при зиянии пилоруса сок двенадцатиперстной кишки попадает и в желудок - его пилорический отдел. Установлено: сок двенадцатиперстной кишки содержит очень ядовитое вещество типа лизоцитина, обладающего **детергентным** действием - переваривание слизистой желудка - язва. Поэтому очень важно знать характер и место поражения - где причина и где следствие. Например, при язве желудка (сопровождается запором) давать не слабительные, а убрать *hyperaciditas*.

Влияние состояния ЖКТ на весь организм: а) как уже указано - питание - рост, гомеостаз, реактивность, резистентность; б) рефлексорно - висцеро-висцеральные рефлекссы (на сердце - опыты на лягушках (удар по

брюшной стенке - остановка сердца), после инфаркта не допустима еда на ночь (старик-сторож на лоне природы на лугах съел ведро каши - на вскрытии - перенесенный инфаркт миокарда).

Методы исследования функции системы пищеварения.

1. Животное убивали и исследовали содержимое желудка.
2. Губку с бульоном давали проглотить, потом вытягивали за шнурок, отжимали и исследовали.
3. С 1843 г. фистульный метод - Басов наблюдал у охотника с простреленным животом. У больного при запахе пищи повязка промокала и тогда сделали фистулу.
4. Павлов - мнимое кормление при эзофаготомии. Собаки часами едят одно и тоже мясо, а из желудка – 1.5-2 литра сока.
5. Малый Павловский изолированный желудочек - как зеркало (в отличие от метода Гандейгайна - сохраняли иннервацию. Нобелевская премия).
6. Фистула кишечника по Тири.
7. По Тири-Велла - оба конца.
8. Фистулы желчного пузыря и желчных протоков.
9. Фистула протока поджелудочной железы (круговое иссечение двенадцатиперстной кишки вместе с протоком, концы кишки сшивают конец в конец или бок в бок. В этот мешочек вшивают один конец фистулы, второй конец вшивают в двенадцатиперстную кишку. Когда сок не нужен - он идет в кишку. В опыте сердечник перекрывают и сок идет наружу.
10. Секреция слюны капсулой Лешли.
11. Зондирование толстым разовым и тонким в динамике через 15-30 минут на пробный завтрак хлебный - Боас-Эвальда, кофеин, гистамин, алкоголь.
12. Эндорадиозондирование - телеметрия радиокапсулой Рн в СССР акад. Е.Б.Бабский и инженер А.М.Сорин. Вес - 2 гр., 1.5-2 см длина. Принцип - электрометрическое определение концентрации Н и рН, перевод в ЭДС и подача на регистрирующее устройство. Преимущества объективного метода - физиологичность, достоверность. **Выяснилось:** 1) ритмические колебания рН 2-х типов: 1-й 20 сек рН = 0.1 это ритмический выброс секрета желудочными железами и 2-й тип - с интервалом 2-6 мин рН колеблется 0.5-1.0 - это перистальтика, эвакуация и пилорус; 2) величина рН в разном положении; 3) скорость эвакуации; 4) скорость нейтрализации соды (как функциональная проба) НС1 почти не влияет. Вид морфологического исследования:

Аспирационная гастробиопсия – специальный зонд отсасывает часть слизистой: на гистологию, гистохимию.

По степени поражения можно выявить: гипертрофический, гипотрофический, атрофический гастрит, опухоли, рак.

Гастроскопия - для осмотра и фотографирования слизистой - осмотр через специальный зонд и фотографирование на цветную пленку - гастродиброскоп.

Моторная - (перистальтика, эвакуация и антиперистальтика). Методы исследования: 1) механография через резиновый со шлангом баллон; 2) электрогастрография (предложена Собакиным в 1985 г.) специальным прибором электрогастрографом. В основу – наблюдения В.Ю.Чаговца в 1926 г. моторика – изменение электропотенциала: гипертония, гипотония.

Виды, этиология и патогенез нарушений функции желудка.

В оценке различных патологических процессов важно знать роль разных отделов желудка. Так кардиальная часть - не только вход, но и рецептивная зона, при раздражении которой - насыщение. Лондон - удаление кардиальной части → потеря сытости у собак (вот почему нас не устраивает еда на половину - только под завязку), питательные таблетки тоже не устраивают.

В настоящее время в Англии используют этот механизм для лечения ожирения: больной проглатывает специальное устройство (пузырь), которое надувают воздухом, заполняют желудок - снижают желание есть, снимая чувство голода.

Нарушения секреторной функции:

1. hyperaciditas - повышение кислотности. Патогенез:

I. повышение (при возбуждении вентролатеральных ядер) возбудимости пищевого центра,

II. опосредованное с других органов (например, при остром холецистите и панкреатите) и

III. непосредственное поражение желудка (язва острая 50-80%).

2. hypoaciditas - понижение кислотности (при угнетении nervus vagus). Патогенез - прямое - острый гастрит, рак, язва и опосредованное - атрофический гастрит (лихорадка, угнетение психики).

3. anaciditas - понижение и полное отсутствие HCl.

Нарушения моторной функции и ее компонентов:

1. Гипертония - желудок укорачивается, привратник глубоко, поперечник сверху увеличивается. От тонуса зависит перистолы - способность охватывать пищевую массу. На R-грамме воздушного пузыря почти нет, что характерно для хорошо развитых физически мужчин.

2. Снижение тонуса гипо- и атония (снижение перистолы) - желудок дряблый, вялый, часто гастроптоз до linea biliosa. Воздушный пузырь большой, пилорический отдел растянут.

3. Перистальтика (волнообразные движения) может быть усилена и ослаблена.

4. Антиперистальтика - от пилоруса к кардии - рвота (при лечении алкоголизма).

5. Эвакуация (регулируется кислотным рефлексом) зависит от HCl - может быть задержана или ускорена.

6. Периодическая голодная деятельность в норме может быть усилена при ТБС, гнойных процессах - спазмы, желудочные боли у нежелудочных больных.

Всасывание - ограниченная способность (яды, лекарства, алкоголь) снижается при морфологическом поражении слизистой - гастрит, рак, ожог. Зависит от ПЖК - проницаемость железистых клеток желудочных желез. Определение йод-калиевой пробой (1882) по скорости появления в слюне после введения внутрь. Понижение наиболее ранний признак гастрита.

Экскреторная функция - удаление из крови в просвет:

1) яды - морфий при повторном промывании желудка.

2) Инфекционные агенты, БТС палочки в кишечном соке (Пешковский, Новинская), в слюне у учителей, продукты обмена веществ.

3) Мочевина и мочева кислота в норме 1-2 мг%. Может быть уремический гастрит с запахом мочевины.

4) Ацетоновые тела при диабетической коме.

При патологии функция может быть: усилена (при уремии и отравлениях), ослаблена, прекращена.

Барьерная: 1) экскреция вредных агентов, 2) неповрежденный эпителий не пропускает возбудителя бруцеллеза, чумы, 3) бактерицидность: в слюне - лизоцим, желудочный сок - HCl. Мечников выпил культуру холеры. Однако заражение облегчается при питье зараженной воды на сытый желудок - вода по малой кривизне скатывается в кишечник без обработки.

В последние годы большое значение придается нарушению **инкреторной** функции слюнных желез - т.е. способности выделять в кровь биологически активные вещества (типа гармонов), оказывающие на организм трофическое влияние:

1. **Паротин** - снижает в крови уровень Ca^{2+} и способствует росту и обизвествлению скелета и зубов. Недостаток его вызывает **хондродистрофию** плода, деформирующие артриты, поражение опорно-двигательного аппарата - болезнь Кашина-Бека. Кроме паротина из слюнных желез выделены:

2. фактор роста нервов,

3. фактор роста эпидермиса,

4. фактор гранулоцитоза,

5. фактор, подавляющий вилочковую железу и лимфоидную ткань.

Гастрин 1 и гастрин 2. Вырабатываются они специальными эндокринными клетками желудка. Попадая в кровь, они действуют на специальные рецепторы железистых клеток и стимулируют выработку желудочного сока.

Пища, попадая в двенадцатиперстную кишку, стимулирует выработку в ее слизистой гормона **секретина**. Секретин, попадая в кровь тормозит выработку желудочного сока, т.е. это **саморегуляция**: гастрин - стимулирует, секретин - тормозит. Кроме того, секретин стимулирует выработку щелочных валентностей, которые нейтрализуют кислое содержание, поступившее из желудка в двенадцатиперстную кишку и ощелачивает в ней среду. **Панкреазимин-холецистокинин** так же вырабатывается в слизистой двенадцатиперстной кишки. Этот гормон усиливает выработку соков поджелудочной железы: амилазу, липазу и др. Действуя на желчный пузырь, он усиливает выделение желчи. **Недостаток** этих гормонов (секретина и панкреазимина) ведет к развитию язвы двенадцатиперстной кишки. Это обусловлено тем, что при повышении тонуса *nervus vagus*, гиперсекреции и *hyperaciditas* в желудке усиливает выделение желудочного сока не только в желудок, но и в двенадцатиперстную кишку, возникает некомпенсированная стадия сокоотделения, происходит **ацидификация** или **окисление** двенадцатиперстной кишки. А так как ее слизистая (в отличие от слизистой желудка) не имеет защитных механизмов, особенно в ее начальном отделе илилуковице и происходит переваривание и образование язвы. В норме этого не происходит, т.к. в двенадцатиперстной кишке всегда много бикарбонатов, поступающих из поджелудочной железы. Недостаток панкреазимина и секретина нарушает нейтрализацию.

Резервуарная - вмещение пищи нарушается при:

1. атрофии стенки,
2. наложении соустья между желудком и тонкой кишкой - гастроэнтероанастомоз и затруднение выхода пищи из желудка в результате спазма на месте анастомоза,
3. рефлекторное торможение тонуса и перистальтики – **атония**, причины: операции на ЖКТ, ушибы живота, переедание и перерастяжение, острые инфекции. Последствия застоя пищи:
 - а) задержка жидкости и газов,
 - б) истончение и атрофия стенки желудка,
 - в) гниение, брожение, отрыжка, рвота,
 - д) сдавливание двенадцатиперстной кишки,
 - е) уменьшение хлоридов крови - алкалоз и обезвоживание, могут быть судороги и коллапс.

Патология ЖКТ может сопровождаться диспептическими явлениями: тошнота (*nausea*), рвота (*vomitus*), изжога (*pyrosis*), отрыжка (*eructatio*), икота (*singultus*).

Нарушения кишечного пищеварения.

Роль кишечника в пищеварении заключается в: 1) дальнейшем переваривании - гидролизе пищевых веществ и 2) всасывании их в кровь. Важнейшим отделом является двенадцатиперстная кишка, где пища

подвергается действию желчи (1) и (2) сока поджелудочной железы, а так же ферментов Бруннеровских и Либеркюновых желез кишечника. Нарушение пищеварения в кишечнике может быть связано с нарушением выделения 1) желчи, 2) сока поджелудочной железы и 3) мембранного - пристеночного пищеварения.

Нарушение выделения сока поджелудочной железы ведет в основном к нарушению переваривания пищи в полости кишок - полостное переваривание. При этом нарушается разрушение, гидролиз и переваривание сложных а) тканевых и б) клеточных структур. Нарушается дезагрегация химических комплексов белков, жиров, крахмала, декстранов. Не совершается разрыв первичных химических связей в молекулах биологических полимеров.

При поражении же самой стенки кишечных клеток нарушается заключительный этап переваривания – так называемое **пристеночное** или **мембранное пищеварение**. Мембранное пищеварение занимает промежуточное положение между внеклеточным, дистантным или полостным перевариванием и внутриклеточным, таким как фагоцитоз и пиноцитоз. Его особенность состоит в том, что на одной и той же поверхности энтероцита происходят *два процесса* одновременно:

- 1) ферментативная обработка, дальнейшее переваривание и
- 2) всасывание, т.е. гидролиз завершается, а всасывание начинается.

Этиология и патогенез нарушения мембранного пищеварения. В основе нарушения мембранного п. могут лежать следующие факторы:

1. Нарушение структуры ворсинок - атрофия при холере, энтерите.
2. Нарушение ультраструктуры поверхности кишечных клеток - энтероцитов.
3. Изменения ферментативного слоя кишечной поверхности - отсутствие:
 - а) лактазы - непереносимость молока; или
 - б) сахаров - мальтазы и сахарозы – например, при лучевой болезни.
4. Изменение сорбционных свойств, т.е. всасывающих клеточных мембран.

5. Нарушение моторики (диарея, понос), которые ведут к нарушению переноса пищевых веществ из полости кишки на ее поверхность. Нарушение мембранного пищеварения ведет к недостаточности всасывательной функции - это обусловлено тем, что происходящий на поверхности клеточной мембраны гидролиз пищевых веществ и перенос их через мембрану внутрь клетки представляет собой единую цепь последовательных химических реакций, осуществляемых одними и теми же ферментами. О масштабах этих процессов можно судить из следующих цифр: На поверхности 1 энтероцита находится от 2000 до 4000 микроворсинок, что составляет на 1 мм² от 50 000 000 до 200 000 000 микроворсинок. Это увеличивает всасывательную поверхность с 5 м² до 100 м². Кроме того, из мембран микроворсинок как бы вырастают в просвет кишки в сторону пищевых масс **многочисленные нити**

гликокаликса в виде трехмерной петливой сети до 1000 Å с определенным зарядом. Гликокаликс образует автономный перичеселлярный слой жидкости, который обновляется в течение неск. часов и представляет собой своеобразно заряженное молекулярное сито, имеющие катионные мостики.

Различные патологические процессы: 1) воспалительные, 2) интоксикации, 3) при поносе, 4) облучение - разрушают эти мостики гликокаликса и нарушают мембранное пищеварение и всасывание.

Различные патологические процессы в ЖКТ нередко сопровождаются такими диспептическими явлениями, как 1) тошнота, 2) рвота, 3) отрыжка, 4) изжога, 5) икота.

В настоящее время считают, что формирование язвы как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке происходит в результате нарушения соотношения факторов "агрессии" и "защиты". К факторам агрессии относятся повышение кислотности и пептической активности желудочного сока в условиях нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. Уменьшение защитных свойств обусловлено снижением продукции слизи, замедлением процессов физиологической регенерации поверхностного эпителия, нарушением местного кровообращения и нервной трофики. Основной причиной этих изменений является длительное или часто повторяющееся психоэмоциональное перенапряжение (негативного характера). Предрасполагающими к заболеванию факторами являются (особенно на фоне наследственной отягощенности) погрешности в питании ????????, курение и употребление алкоголя.

В основе формирования язвенного дефекта слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки лежит процесс протеолитической деструкции ткани желудочным соком в местах с нарушенной трофикой. Вероятность образования язвы существенно возрастает при снижении щелочного компонента и более продолжительном контакте кислого жел. сока со слизистой оболочкой как при спазме привратника, так и при быстрой эвакуации содержимого из желудка в двенадцатиперстную кишку. Имеет значение снижение содержимого **муцина** в слизи желудка и двенадцатиперстной кишки, разрушение апикальной мембраны поверхностного эпителия, расстройства нервно-сосудистой трофики. При разрушении слизистой барьера и белково-липидного комплекса апикальной мембраны увеличивается обратная диффузия водородных ионов в слизистую → активизируется калликреин-кининовая система, что в свою очередь способствует дальнейшему повышению проницаемости капилляров, расстройству микроциркуляции, высвобождению продуктов перекисного окисления липидов и повреждению лизосомных структур. Более частое формирование язвы в антральном отделе желудка и луковице двенадцатиперстной кишки объясняется относительной бедностью сосудистой сети, большим числом концевых артерий и артерио-венозных

шунтов, более густой сетью нервных окончаний и мощным мышечным слоем, требующим больше кислорода.

Реализация неблагоприятных нервно-эмоциональных влияний на гастро-дуоденальную систему осуществляется через переднюю часть гипоталамуса, ветви блуждающего нерва, ацетилхолиновые, гистаминовые и гастриновые рецепторы главных и париетальных glanduloцитов. Наряду с этим стимуляция кислотообразования и протеолитической активности желудочных желез повышается под влиянием тиреотропного и АКТГ. АКТГ повышает глюкокортикоидную и снижает минералкортикоидную активность коры надпочечников, повышая продукцию соляной кислоты и снижая защитные и репаративные свойства слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Большое значение придается местным механизмам, которые защищают стенку желудка от переваривающей или пептической способности желудочного сока. Среди париетальных, т.е. пристеночных, главных и обкладочных клеток расположены особые мукоидные клетки, которые вырабатывают: 1. гликопротеины, 2. сиалопротеины и 3. фукополипротеины, содержащие фруктозу и белок. Эти протеины в виде слоя слизи располагаются над эпителием слизистой желудка. Благодаря наличию в слизи фукопротеинов в кислой среде образуется 1) очень плотная слизистая пленка, крепко сцепленная с железистым эпителием. Эта связь настолько прочная, что слизь отделить невозможно. А слизь, вывояемая иногда в желудочном соке - это из полости рта. 2) Кроме того, слизь имеет щелочную реакцию и при прохождении через нее HCl она подвергается нейтрализации. Однако, если агрессия желудочного сока вследствие повышения кислотности будет повышена чрезмерно, то этот барьер может быть нарушен. Вторым эшелонем защиты, если происходит прорыв слизистой барьера, является очень хорошая способность железистых клеток к регенерации. Установлено, что слизистая желудка полностью обновляется каждые 3 дня!!! Даже после гастробиопсии дефект зарастает через 2-3 часа. Это одна из форм приспособления желудка, т.к. он является самым ранимым органом ЖКТ. 3-й барьер - это сам железистый эпителий желудка.

Тема №28 «Патофизиология печени»

1. Причины и патогенез печеночной недостаточности.
2. Проявления печеночной недостаточности.
3. Гемолитическая желтуха.
4. Механическая желтуха.
5. Печеночная желтуха.
6. Печеночные комы.

Печеночная недостаточность (ПН) характеризуется снижением одной, нескольких или всех функций печени ниже уровня, необходимого для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма. ПН делится на виды по следующим признакам:

- 1) по числу нарушенных функций - на парциальную и тотальную,
- 2) по течению - на острую и хроническую,
- 3) по исходу - летальную и нелетальную.

Причины печеночной недостаточности. Можно выделить две группы причин печеночной недостаточности.

К первой группе относятся патологические процессы, локализующиеся в печени и в желчевыведительных путях, а именно:

- а) гепатиты - вирусные, бактериальные, токсогенные;
- б) дистрофии (гепатозы);
- в) циррозы;
- г) опухоли печени;
- д) паразитарные поражения ее;
- е) генетические дефекты гепатоцитов;
- ж) камни, опухоли, воспаления желчевыведительных путей с выраженным холестазом.

Ко второй группе причин относятся патологические процессы вне печени, а именно:

- а) шок, в том числе послеоперационный;
- б) сердечная недостаточность;
- в) общая гипоксия;
- г) почечная недостаточность;
- д) белковое голодание;
- е) гиповитаминоз Е;
- ж) дефицит селена;
- з) эндокринопатии - в частности, острая недостаточность надпочечников;
- и) метастазы опухолей в печень.

Патогенез печеночной недостаточности. Общий патогенез ПН может быть представлен в виде следующей цепи изменений: действие повреждающего фактора → 1) изменение молекулярной архитектоники мембран гепатоцитов → 2) усиление свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) → 3) частичная или полная деструкция мембран + повышение их проницаемости → 4) выход из лизосом их гидролаз, что потенцирует повреждение мембран клеток → 5) освобождение поврежденными макрофагами некрозогенного фактора и интерлейкина 1, способствующих развитию воспалительной и иммунной реакции в печени → 6) образование аутоантител и аутоенсибилизованных Т-киллеров, вызывающих дополнительное аутоаллергическое повреждение гепатоцитов.

Каждое из перечисленных патогенетических звеньев может стать на определенной стадии развития печеночной недостаточности доминирующим, что должно быть учтено при выборе ее терапии.

Проявления и механизмы печеночной недостаточности:

1. Нарушение участия печени в углеводном обмене. Оно заключается в снижении способности гепатоцитов, с одной стороны, превращать глюкозу в гликоген, а с другой - расщеплять гликоген до глюкозы. Это обуславливает характерный признак ПН - неустойчивый уровень сахара крови. После приема пищи развивается гипергликемия, а натощак - гипогликемия.

2. Нарушение участия печени в липидном обмене. Оно характеризуется снижением способности гепатоцитов:

а) превращать более атерогенную форму холестерина (свободный холестерин) в менее атерогенный холестерин-эстер и

б) образовывать фосфолипиды, обладающие антиатерогенным действием.

Оба эти изменения ведут к увеличению в крови уровня свободного холестерина и к снижению антиатерогенных фосфолипидов, что способствует отложению холестерина в стенках сосудов и развитию атеросклероза.

3. Нарушение участия печени в белковом обмене. Включает три вида изменений:

а) снижение синтеза гепатоцитами альбуминов, что ведет к гипоальбуминемии и гипоонкии крови, а на стадии развития портальной гипертензии способствует развитию асцита;

б) уменьшение биосинтеза ферментов и белков - прокоагулянтов (протромбина, проакцелерина, проконвертина), что обуславливает развитие коагулопатий, характеризующихся склонностью к кровоточивости. Этому способствует также уменьшение всасывания в кишечнике жирорастворимого витамина К, поскольку ПН сочетается с нарушением желчеобразовательной и желчевыделительной функций печени;

в) снижение активности процесса дезаминирования аминокислот и синтеза мочевины из аминокрупп и аммиака, что ведет к снижению в крови содержания мочевины.

4. Нарушение биосинтеза гепатоцитами ферментов. Заключается в уменьшении секреции гепатоцитами в кровь образуемых ими ферментов (холинэстеразы, НАД и др.). Кроме того, повреждение гепатоцитов сопровождается увеличением выхода из них в кровь внутриклеточных ферментов: аланинаминотрансферазы и глютаматаминотрансферазы.

5. Расстройство обмена витаминов. Состоит в:

а) снижение всасывания в кишечнике жирорастворимых витаминов А, D, Е, К;

б) уменьшении способности гепатоцитов превращать провитамины в активные витамины (например, каротин в витамин А);

в) торможении процесса образования из витаминов коферментов (например, из пантотеновой кислоты - ацетил коэнзим А, из витамина В₁ - кокарбоксилазы пирувата).

Все перечисленные изменения ведут к развитию эндогенных (печеночных) гиповитаминозов.

6. Нарушение антитоксической ("барьерной") функции печени. Оно характеризуется снижением обезвреживания печенью:

а) кишечных ядов - фенольных ароматических соединений (фенола, индола, скатола), биогенных аминов (кадаверина, путресцина, тирамина), аммиака;

б) ядовитых метаболитов: низкомолекулярных жирных кислот (валериановой, капроновой), метилированных и аминных производных серусодержащих аминокислот (тауриновой, цистамина, метионина), токсического производного пирувата - ацетонина;

в) экзогенных ядов (грибкового, микробного, паразитарного происхождения, ядохимикатов и др.); снижается также инактивация купферовскими (звездчатыми) клетками коллоидальных частиц и микробов.

7. Нарушение образования и секреции печенью желчи, что ведет к развитию желтух.

Финалом нарастающей печеночной недостаточности является печеночная кома.

Желтухи (icteri, единственное число - icterus - желтуха). Общим признаком, объединяющим желтухи, является окрашивание слизистых и кожных покровов, что свидетельствует о нарушении обмена желчных пигментов. Последнее не всегда является свидетельством и следствием нарушения функций печени. В связи с многовариантностью патогенеза желтух иктеричная окраска покровов может приобретать характерный для данной формы патологии оттенок. Например, лимонно-желтый оттенок часто возникает при отложении в коже свободного билирубина, а зеленоватый - связанного.

Основным желчным пигментом, находящимся в норме крови, является не прямой (свободный) билирубин (уровень его равен в среднем 1,1 мг%). Он образуется из биливердина, который, в свою очередь, является продуктом преобразования протопорфирина, входящего в химическую структуру гема. Следовательно, уровень непрямого билирубина зависит от интенсивности гемолиза эритроцитов. Непрямой билирубин токсичен и водонерастворим. Находясь в плазме крови в комплексном соединении с транспортным белком, не прямой билирубин не фильтруется в клубочках почек и отсутствует в моче, даже если его уровень начинает превышать норму.

Гепатоциты активно захватывают непрямой билирубин и превращают его в прямой (связанный). Суть процесса заключается в соединении непрямого билирубина с двумя молекулами глюкуроновой кислоты, который идет с участием фермента глюкуронилтрансферазы (ГТФ). Образовавшийся прямой билирубин (билирубин диглюкуронид) селективно экскретируется гепатоцитом в желчный капилляр. Однако небольшая часть этого пигмента может транспортироваться обратно в кровеносные капилляры. В связи с чем в крови в норме обнаруживается небольшое количество (до 0,2 мг%) прямого билирубина. Диффузия его может возрастать при повышении давления в желчных капиллярах.

Выделяясь в составе желчи, в желчевыводящих путях и в верхнем отделе тонкого кишечника, прямой билирубин превращается в уробилиноген, а в толстом кишечнике - в стеркобилиноген. Уробилиноген, всасываясь в тонком кишечнике вместе с жирными кислотами, попадает в кровь системы портальной вены, захватывается печеночными клетками и разрушается в них. Этот этап обмена пигментов, как и все другие, происходящие в печеночных клетках, катализируются ферментами и энергозависимы. Часть стеркобилиногена, всасываясь вместе с водой в нижнем отделе толстого кишечника в геморроидальные вены, попадает через порто-кавальные анастомозы в систему нижней полой вены. Будучи водорастворимым и не связанным с белком, он легко фильтруется в почках и выводится с мочой, окрашивая ее в соломенно-желтый цвет.

Нарушение обмена желчных пигментов наблюдается при желтухах различного генеза, но в каждом случае имеет свои специфические черты.

В зависимости от происхождения желтух их делят на три вида: гемолитические ("надпеченочные"), механические ("подпеченочные") и собственно печеночные.

1. Гемолитическая желтуха. Причиной ее возникновения является избыточное разрушение эритроцитов, обусловленное внутри - и внеэритроцитарными факторами. Помимо проявлений, обусловленных гемолизом эритроцитов (анемии, гемоглобинурии), отмечается повышение содержания в крови непрямого билирубина. Это является результатом: а) избыточного его образования из гемоглобина и б) неспособностью нормальной печеночной клетки захватить и трансформировать избыточно содержащийся в протекающей крови непрямой билирубин. Последнему способствует также гипоксия, развивающаяся в результате гемолиза эритроцитов, ограничивающая активность ферментов гепатоцитов, в том числе - участвующих в деглюкуронизации непрямого билирубина. Избыток непрямого билирубина в крови обуславливает окрашивание кожи и слизистых. Степень окраски и оттенок ее зависят от интенсивности гемолиза. Одновременно с этим в большей мере окрашиваются как и моча, поскольку в них увеличивается концентрация стеркобилиногена. В

случаях желтухи, обусловленной избытком лизиса эритроцитов, в крови и моче обнаруживается высокий уровень уробилиногена. В общий кровоток уробилиноген попадает, "проскакивая" печеночный барьер (в связи с высокой концентрацией пигмента в крови портальной вены). Последнее обусловлено, в свою очередь, избытком образования прямого билирубина в печени, а затем - уробилиногена в тонком кишечнике, часть которого всасывается там вместе с жирными кислотами.

2. Механическая желтуха. Ее называют еще подпеченочной, застойной или обтурационной желтухой. Причиной ее развития является стойкое нарушение выведения желчи из желчных капилляров, желчного пузыря или его протока в просвет двенадцатиперстной кишки, обусловленное сужением или полным закрытием их просвета. К этому могут привести камни в желчевыводящих путях, воспалительный процесс в них, наличие паразитов в желчном пузыре, дискинезия желчевыводящих путей, опухоли, в том числе - головки поджелудочной железы.

Нарушение оттока желчи сопровождается повышением ее давления в желчных капиллярах, их перерастяжением, повышением проницаемости их стенок и обратной диффузией многих компонентов желчи в кровеносные капилляры. В случаях острой полной обтурации желчевыводящих путей возможен разрыв желчных капилляров. При этом желчь, вступая в контакт с печеночной тканью, вызывает ее повреждение и развитие воспалительного процесса, что получило название билиарного гепатита.

Для обтурационной желтухи характерно развитие двух синдромов: **холемии и ахолии.**

Холемия - "желчекровие" (греч. chole - желчь + haïma - кровь). Это комплекс нарушений, обусловленных появлением в крови компонентов желчи и главным образом - желчных кислот, в частности гликохолевой и таурохолевой. Именно им принадлежит основная роль в развитии характерных для холемии признаков и расстройств жизнедеятельности организма. Уже на ранних этапах появляется желтушное окрашивание кожи, слизистых склер, вызванное увеличением в крови уровня прямого билирубина. Прямой билирубин появляется в моче, как правило, в сочетании с желчными кислотами (холалурия), что придает моче специфический цвет. В крови повышается уровень холестерина (гиперхолестеринемия), отложение которого под эпидермисом кожи, в частности век, приводит к появлению ксантом. При холемии наблюдается кожный зуд, вызываемый раздражением нервных окончаний желчными кислотами. Развиваются артериальная гипотензия и брадикардия. Артериальная гипотензия обусловлена снижением адренореактивности сосудов и сердца, а также - понижением базального тонуса гладких мышц сосудистой стенки. Под влиянием желчных кислот, проникающих через гематоэнцефалический барьер, повышается тонус бульбарных ядер

блуждающего нерва, что потенцирует гипотонию и брадикардию. Желчные кислоты оказывают также прямое тормозящее действие на синусный узел сердца.

Холемиа характеризуется снижением активности тормозных нейронов коры головного мозга, что сопровождается повышенной раздражительностью и возбудимостью. Позднее угнетаются и другие нервные центры головного и спинного мозга. В связи с этим развиваются депрессия, нарушение суточного ритма сна и бодрствования, легкая утомляемость, снижение сухожильных рефлексов.

Синдром **ахолии** (греч. а - отсутствие признака или свойства + chole - желчь) характеризуется нарушением, в первую очередь, полостного пищеварения, возникающего вследствие отсутствия желчи в кишечнике. При этом отмечают:

- нарушение расщепления и всасывания жиров и жирорастворимых витаминов;
- наличие жира в кале (стеаторея);
- обесцвечивание кала из-за отсутствия в нем стеркобилиногена;
- дисбактериоз, сочетающийся с усилением процессов гниения и брожения в кишечнике и, как следствие, метеоризм;
- падение тонуса и подавление перистальтики кишечника, ведущее к запорам, чередующимся с поносами;
- гиповитаминоз К;
- нарушение биосинтеза белков, в том числе прокоагулянтов;
- повышение проницаемости стенок микрососудов, что в сочетании с гипокоагуляцией обуславливает развитие геморрагического синдрома.

3. Печеночная желтуха. К ней относят печеночно-клеточную (паренхиматозную) и энзимопатическую разновидности желтух.

а) **Паренхиматозная желтуха** возникает вследствие прямого поражения ткани печени факторами инфекционно-паразитарного (вирусами, бактериями и их токсинами, малярийным плазмодием и др.) и инфекционного происхождения (органическими и неорганическими ядами, например, четыреххлористым углеродом, высокими дозами алкоголя; гепатотропными антителами и сенсibilизированными лимфоцитами; опухолями и др.). Характер и выраженность нарушений функции печени зависит от степени повреждения и массы пострадавших гепатоцитов. В значительной части случаев повреждение, начинаясь с изменения структуры клеточных мембран и (или) подавления активности ферментов, нарастает и может завершиться деструкцией печеночных клеток.

Практически при любом варианте повреждения печени нарушается желчесинтетическая и желчесекреторная функция гепатоцитов в зоне поражения. Однако для разных этапов развития патологического процесса присущи свои нюансы нарушения пигментного обмена.

На первой стадии (преджелтушной) ранними специфическими признаками поражения гепатоцитов являются: появление в крови и в моче уробилиногена; причиной этого является повреждение ферментных механизмов захвата и окисления этого пигмента; высокий уровень в крови печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и др.), легко проникающих через поврежденную клеточную мембрану.

На второй стадии (желтушной) нарушается процесс конъюгации непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой в связи со снижением активности глюкуронилтрансферазы. Вследствие этого уменьшается количество образующегося билирубина диглюкуронида (прямого билирубина). Параллельно с этим поврежденные гепатоциты начинают выделять синтезируемую ими желчь не только в желчные капилляры, но и в кровеносные. Это обуславливает появление в крови свободных желчных кислот, увеличение в ней уровня общего билирубина за счет прямого, а также - появление его в моче. Кроме того, сдавление желчных капилляров поврежденными отечными гепатоцитами затрудняет эвакуацию из них желчи и создает условия для увеличения ее резорбции в кровеносные капилляры печени. В связи с этим уменьшается поступление желчи в кишечник, наблюдаются проявления холемии.

На третьей стадии, в случае тяжелого поражения печени (стадия прекомы), происходит полная утрата способности гепатоцитов захватывать и преобразовывать непрямого билирубин в прямой. В связи с этим уровень непрямого билирубина в крови начинает нарастать. На этом фоне начинает снижаться содержание в крови прямого билирубина и, как правило, исчезает уробилиноген. Последнее является следствием того, что в кишечник практически не поступает прямого билирубина. Нарушение барьерной и других функций печени, появление в крови токсических форм билирубина и других метаболитов приводят к существенному нарушению гомеостаза организма и угрозе развития печеночной комы.

б) Энзимопатические желтухи обусловлены нарушением интрагепатоцитарного метаболизма билирубина. В этих случаях речь идет о парциальной форме печеночной недостаточности, связанной с уменьшением или невозможностью синтеза ряда ферментов, участвующих в пигментном обмене. По происхождению эти желтухи в основном наследственные. Вместе с тем некоторые их формы наблюдаются после перенесенных ранее заболеваний печени. В зависимости от механизма развития выделяют три формы желтух:

1) **Синдром Жильбера.** Это желтуха, в основе развития которой лежит нарушение активного захвата и транспорта непрямого билирубина из крови в печеночную клетку. Причиной ее является генетический дефект синтеза соответствующий ферментов. При этом повышение уровня общего билирубина в крови обусловлено увеличением содержания в ней свободного (непрямого) билирубина.

2) **Синдром Криглера-Найяра.** Этот вариант энзимопатической желтухи развивается вследствие дефицита глюкоронилтрансферазы - ключевого фермента превращения свободного билирубина в связанный.

3) **Синдром Дабина-Джонсона.** Данный вариант желтухи возникает вследствие дефекта ферментов, участвующих в экскреции билирубиндиглюкуронида через мембрану печеночной клетки в желчные капилляры. В результате этого прямой билирубин поступает не только в желчные капилляры, но частично и в кровь.

Печеночная кома (греч. кома - глубокий сон) развивается как финальный этап нарастающей по тяжести тотальной печеночной недостаточности. Причиной ее является интоксикация организма, повреждение органов и тканей (прежде всего - центральной нервной системы) продуктами метаболизма, трансформация, обезвреживание и выведение которых с участием печени грубо нарушено. Печеночная кома характеризуется полной утратой сознания, подавлением всех рефлексов (в том числе - сухожильных, роговичных и зрачковых), признаками поражений ткани головного мозга, в результате чего развиваются расстройства дыхания и кровообращения. Обычно указанным нарушениям предшествует предкоматозное состояние, которое может иметь разную продолжительность. Это состояние характеризуется тошнотой, рвотой, потерей аппетита, головной болью, признаками расстройств функций ЦНС (сонливостью, сменяющейся бессонницей, повышенной возбужденностью, нарушением сознания).

Выделяют два варианта развития печеночной комы: шунтовой и печеночно-клеточный.

1. **Шунтовая печеночная кома.** Эта разновидность комы возникает как следствие тяжелого поражения печени склеротического (цирротического) характера. Цирроз печени может быть исходом острого или хронического гепатита, хронической венозастойной гипоксии ее, поражения паренхимы печени (желчнобилиарный цирроз) и сопровождается развитием портальной гипертензии. Стойкая длительная портальная гипертензия ведет к развитию порто-кавальных анастомозов (через геморроидальные, пищеводные, пупочную вены), по которым часть крови, иногда значительная, "сбрасывается", минуя печень, в общий кровоток. Учитывая, что эта кровь содержит большое число обезвреженных в печени метаболитов, развивается состояние интоксикации организма продуктами обмена веществ, в норме инактивирующихся в печени. У этого варианта печеночной комы есть ряд особенностей. Во-первых, она может возникнуть при сравнительно небольшом расстройстве желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени. В связи с этим при ней довольно часто желтуха отсутствует совсем или слабо выражена. Во-вторых, ее возникновение во многом связано с состоянием кишечного пищеварения, а также - характером потребляемой пищи. Так, пища богатая белком повышает

вероятность развития комы из-за всасывания токсичных продуктов распада белков, попадающих в общий кровоток. Среди них - аммиак, карбаминовокислый аммоний, путресцин, кадаверин, метионин и другие. В эксперименте кормление мясом собак с фистулой Экка-Павлова (искусственным анастомозом между нижней полой и портальными венами) приводит к развитию состояния, весьма сходного с коматозным. При исключении белков из пищи животные чувствовали себя вполне удовлетворительно.

2. Печеночно-клеточная кома. Она возникает при массивном некрозе паренхимы печени, когда существенно снижается ее гомеостатическая и барьерная функции.

В основе развития комы лежат несколько взаимосвязанных патогенетических механизмов. Один из них - **гипогликемия**. В эксперименте показано, что экстирпация печени у животных приводит к их гибели через 5-8 часов от острой гипогликемии. Искусственное поддержание нормального уровня глюкозы в крови продлевает срок их жизни до 20-40 часов. Другим существенным механизмом развития комы является тяжелый **ацидоз**. Показано, что коррекция кислотно-основного равновесия позволяет продлить жизнь животных до 2-3 суток. Важным патогенетическим звеном комы является **интоксикация организма**. Она обусловлена появлением и нарастанием в крови уровня веществ, оказывающих общее и, особенно, церебротоксическое действие.

Существенное значение в механизме развития комы имеет **нарушение аминокислотного и белкового обмена**. Пораженная печень не способна поддерживать должное абсолютное количество и соотношение отдельных аминокислот и фракций белка в крови. Избыток одних и дефицит других аминокислот делает невозможным нормальный обмен белков в тканях организма. Проявлением этого является возрастание содержания аминокислот в крови (при снижении уровня плазменных белков) и появление их в моче. В крови увеличивается уровень свободного аммиака. Это обусловлено нарушением преобразования его в мочевины в орнитиновом цикле гепатоцитов. Кроме того, часть мочевины, экскретируемая слизистой кишечника, расщепляется в нем уреазой бактерий с образованием аммиака, который всасывается в кровь. Избыток аммиака повреждает клетки органов и тканей, угнетает ферментные реакции в них и, что особенно важно, дезорганизует работу энзимов цикла трикарбоновых кислот. При этом большая часть - кетоглутаровой кислоты используется на связывание избытка аммиака с образованием глутаминовой кислоты. Возникающий в связи с этим дефицит альфа-кетоглутарата резко снижает интенсивность процессов окисления, сопряжения окисления и фосфорилирования, что приводит к дефициту АТФ.

Многие поврежденные гепатоциты подвергаются деструкции. Содержащиеся в них вещества попадают в кровь и оказывают патогенное действие на клетки органов и тканей, в том числе - нервной системы.

Свой "вклад" в интоксикацию организма вносят и желчные пигменты: в крови нарастает содержание не захватываемого печенью свободного билирубина, токсически действующего на клеточные мембраны.

Нарастает поступление в кровь высокотоксичных продуктов распада ароматических аминокислот (индола, скатола, фенола), а также - гнилостного разложения белков (путресцина, кадаверина).

В связи с общей интоксикацией организма нарушается системная гемодинамика: снижается сердечный выброс, развивается артериальная гипотензия, падает объем циркулирующей крови. Нарушения в системе свертывания крови (дефицит протромбина, фибриногена и других факторов, изменение ее реологических свойств) создают условия развития кровотечений, кровоизлияний, сладжирования крови в микрососудах органов и тканей. Возникает прогрессирующая общая гипоксия смешанного характера.

Тема №29 «Патофизиология почек»

1. Понятие о функциональной системе мочевого выделения.
2. Механизм образования, выделение мочи и патогенез нарушений.
3. Изменения органов и систем при почечной недостаточности.
4. Виды и патогенез почечной недостаточности.

Главным органом экскреторным являются почки. Они способны выделять из крови в мочу:

- 1) воду,
- 2) продукты обмена веществ, особенно белкового - мочевины и мочевую кислоту,
- 3) различные соли (т.е. почки - главный регулятор содержания в организме NaCl),
- 4) чужеродные вещества - яды, токсины микробов, ядовитые продукты, всосавшиеся из кишечника и обезвреженные печенью - индол - индиканскатол.

Почки выделяют все, что не должно быть в организме тем самым поддерживают:

- 1) гомеостаз состава крови,
- 2) осмотического и онкотического давления крови,
- 3) кислотно-щелочного равновесия - $pH=7.36-7.4$.

По составу мочи можно судить не только о функции почек, но и о состоянии других органов и систем (желтуха, билирубин). Почки - (особенно у больных) - *зеркало*, отражающее процессы в организме, зеркало, в которое нужно и должно заглядывать врачу, но заглядывать со знанием дела, с пониманием тех процессов в организме, которые отражаются на мочеотделении. Т.о., это важнейший орган, обеспечивающий нормальное функционирование организма и

поддержание гомеостаза и гомеокинеза, уравнивания со средой, состояние реактивности и резистентности организма к действию болезнетворных агентов.

Механизмы регуляции и саморегуляции почек как главного выделительного органа (под влиянием экстраренальных и интратренальных факторов).

В настоящее время почка рассматривается как часть функциональной системы выделения. Как любая система она имеет:

I Афферентное звено, представленное:

- 1) осморецепторами тканей и
- 2) волюморецепторами в устьях полых вен и предсердий,

II. **Центр мочеотделения** (открытый еще основоположником экспериментальной физиологии и патологии французским физиологом Клодом Бернаром, который установил, что укол в дно IV желудочка между ядрами слухового и блуждающего нервов вызывает полиурию (усиление мочеотделения). Полиурия может быть вызвана и уколом в серый бугор (*tuber cinereum*). Дальнейшее развитие учения о роли нервной системы в трудах наших отечественных ученых. Работами Усиевича было показано, что уровень мочеотделения может меняться в зависимости от функционального состояния коры головного мозга - снижение при наркозе, усиление при сильном испуге или гипнотическом внушении приема воды, холодовой диурез.

III. Эффекторным и рабочим органом системы являются почки. Почка очень богата как афферентными, так и эфферентными нервными волокнами. Они проходят главным образом по сосудам почек, образуя окологочечные нервные сплетения. Очень хорошо развита гуморальная регуляция. Так в опытах Балакшиной показано, что даже условно-рефлекторное мочеотделение сохраняется и на денервированной почке, но если удалить гипофиз - после исчезает АДГ.

Интересны данные Шпуга с пересаженной на шею почкой, соединенной с сонной артерией и яремной веной - функцию восстанавливает через 30-40 мин.

Механизмы мочеобразования и мочевыделения. Нарушение мочеотделения может быть связано с поражением различных отделов этой системы.

Функциональной единицей в почках является нефрон. В его состав входит (1-сосудистая и 2-канальцевая):

1. *Vena afferens* - сосуд, приносящий кровь, в нем хорошо развит мышечный слой, регулирующий просвет сосуда. Сосуд распадаясь на петли капилляров, образует

2. **Мальпигиев клубочек** (*rete mirabilis* - чудесная сеть). Капилляры этого клубочка, соединяясь, образуют

3. *Vena efferens* - сосуд, уносящий кровь от клубочка,

4. клубочек окружен и охвачен двухслойной капсулой Шумлянско-Боумана, имеющей:

- а) висцеральный и
- б) париетальный листок.

5. Полость капсулы переходит в канальцевую систему нефрона, в которой различают 3 части:

- а) проксимальная часть или извитые канальцы первого порядка,
- б) тонкий 1) нисходящий и 2) восходящий отдел или колено петли Генле, спускающийся из коркового вещества почки в мозговое и
- в) дистальная часть канальцевой системы - извитые канальцы II порядка. Эти переходят в **собирательные** трубки, по которым образующаяся моча отводится в почечные лоханки, из них по мочеточникам в мочевой пузырь и по мочеиспускательному каналу - наружу.

Канальцы почек обладают секреторной функцией - почки активно секретируют антибиотики (пенициллин), йодосодержащие контрастные препараты, ионы калия, избыток его выделения ведет к калиевому диабету и нарушению работы сердца.

Почки обладают инкреторной функцией - выработка ренина в юкстагломерулярном аппарате - ренин обеспечивает процессы саморегуляции мочевыделения.

Нарушение мочевыделения может проявляться в патологии механизмов образования мочи - а) фильтрации и б) реабсорбции. В настоящее время общепризнанной является **фильтрационно-реабсорбционная** теория мочеобразования теория Ричардсона. Сущность теории Ричардсона - в начале фильтрации, затем обратная реабсорбция веществ в кровь или их концентрация в моче и выделение из организма.

Механизмы фильтрации обусловлены тем, что диаметр артериолы, приносящей кровь в 2 раза больше артериолы, выносящей кровь из клубочка. Благодаря этому в капиллярах клубочков возникает самое высокое давление = $1/2$ АД, т.е. 60-80 мм ртутного столба вместо 30-40 мм ртутного столба в других тканях. Эта разница капиллярного давления создает гидростатическое давление, обуславливающее переход жидкой части крови из капилляров клубочка в капсулу Шумлянско-го. Величина этого давления зависит от разницы между гидростатическим давлением крови в капиллярах клубочков и величиной коллоидно-осмотического давления плазмы, которое удерживает воду и противостоит гидростатическому давлению. Оно равно 25-30 мм. ртутного столба. Кроме того, гидростатическому давлению противостоит внутрпочечное давление - это давление в почечных канальцах, обусловленное находящейся в них мочой - 8-10 мм ртутного столба. Таким образом фильтрационное давление $FД = гидростатическое давление - коллоидноосмотическое давление и внутрпочечное давление = 80 - (30+10) = 40$ мм ртутного столба. Вот почему падение давления крови до 40-50 мм ртутного столба является критическим и ведет к полному прекращению мочеотделения - **анурии**. Фильтрация осуществляется через стенку капилляра и висцеральный листок капсулы Шумлянско-

Боумена. Толщина стенки, отделяющей ток крови от полости капсулы не превышает 1 мм. Фильтрующаяся жидкая часть крови очень близка по своему составу к плазме и называется **привизорной** или **первичной** мочой. В сутки в норме через почку проходит 500-600 литров крови и образуется 90-100 литров фильтрата - суточный диурез. Мочи же выделяется в норме 1.0-1.5 литра. *Куда же остальное?* - на экзамене студент - выделяется с потом!!! К счастью не с потом, а в процессе прохождения фильтрата через каналцы и петлю Генле происходит **обратная реабсорбция** - т.е. обратное всасывание и поступление веществ в кровь 1) полностью или 2) частично. Ясно, что если бы не было обратной реабсорбции, то организм *весь выделился бы* с мочой в течении суток и ни какого восполнения ни воды ни солей и белков ему не хватило бы.

Некоторые авторы считают, что эпителий каналцев способен избирательно реабсорбировать различные вещества из первичной мочи в кровь. Считают, что эта избирательность определяется специфичностью функции клеток эпителия каналцев, что одни клетки реабсорбируют только глюкозу, другие только натрий и т.д. Все вещества по способности почек к их выделению делятся на 3 группы:

I. Высокопроговые - глюкоза, магний, кальций. Эти вещества при нормальной их концентрации в плазме крови полностью или почти полностью реабсорбируются обратно в кровь, а с мочой они выделяются при повышении порога концентрации - например для глюкозы порог - 180 мг% в плазме.

II. Низкопороговые вещества - мочевины, мочевая кислота и фосфаты - это такие вещества, часть которых реабсорбируется обратно, а часть выделяется с мочой. Полагают, что их обратная реабсорбция происходит в виде неактивной, а простой диффузии. Особенно обратной диффузии подвергается мочевины до 7 гр. на 90 литров.

III. Беспороговые вещества (сульфаты и креатин) совершенно не подвергаются реабсорбции и сколько бы не было в плазме - все они выделяются с мочой.

Что касается возможности попадания в мочу белка, то это зависит от его молекулярного веса. Результаты электронной микроскопии показали, что капсула Боумена имеет 3 слоя белка и содержит поры. Часть белка через эти поры попадает в мочу (например пепсиноген в виде уропепсиногена с молекулярным весом 6000 (желудок обладает способностью не только секретировать пепсиноген в полость желудка, но и инкретировать его в кровь (0.002 – 0.006 мг%)).

Для оценки 1) фильтрационной 2) реабсорбционной и 3) концентрационной функции почек определяются следующие показатели:

- 1) Величина диуреза в дневное и ночное время и
- 2) ее удельный вес 1018-1036,
- 3) наличие примесей белка, эритроцитов и

4) коэффициент очищения или **клиренс**, содержание хлоридов и мочевины.

В норме ночной диурез в 2-3 раза меньше дневного. При а) сердечной недостаточности и б) нефрите, нефросклерозе ночной диурез возрастает - **никтурия**. При более детальном и глубоком исследовании концентрационной способности почек например при решении вопроса об удалении одной почки по поводу ТВС или рака применяется определения коэффициента "очищения" - **клиренс** (от англ. clear чистый). **Клиренсом** почек называется 1) количество плазмы в крови в СМ, которое 2) фильтруется через почки и 3) очищается от определенного вещества в единицу времени (минуту). Для определения клиренса обычно применяется **гипуран, инулин, креатинин, сергозин**. Все они фильтруются клубочками, а обратно канальцами не всасываются - т.е. это беспороговые вещества. Поэтому для определения функциональной способности канальцев применяются: 1) фенолрот, 2) диотраст, 3) парааминогиппуровая кислота и другие вещества. Эти вещества выделяются преимущественно только канальцами. Принцип определения клиренса: утром натощак исследуемый выпивает 1 л жидкости, можно с бутербродом, затем в/м вводится фенолрот в виде раствора в количестве 25 мл. Через 10 минут после введения краски исследуемый должен опорожнить мочевой пузырь. Затем через каждые 20 минут в течении часа 3 раза собирают мочу и одновременно берут из вены кровь. Определяют концентрацию фенолрота в порциях крови и мочи, сравнивая их, делают расчет - например: концентрация в крови КФ = 0.85 мг%, а в моче МФ = 31.6 мг%, минутный диурез = 12.5 см³.

В норме величина почечного плазмотока, который почка способна очистить в 1 минуту по фенолроту 400 см³, по диатрасту 700 мл плазмы. Основной причиной нарушения почек является **воспалительные и дегенеративные склеротические** процессы в самой почечной ткани (это вы разбирали на патанатомии).

Виды, этиология и патогенез нарушения мочевыделения.
Нарушение мочевыделения может быть обусловлено:

- 1) нарушением мочеобразования, связанным с поражением почек,
- 2) нарушением мочеотделения так же в связи с поражением почек,
- 3) нарушение мочевыделения в результате поражения мочевыводящих путей.

Проявление нарушения функции почек может быть в двух формах:

1. изменение состава мочи и
2. изменение диуреза.

Изменения состава мочи:

а) уменьшение в моче тех веществ, которые выделяются в норме - например уменьшение выделения мочевины ведет к уремии,

б) появление в моче таких веществ, которые в норме не выделяются или появляются лишь в виде следов: лейкоциты, белки → альбуминурия - цилиндрурия, сахар → глюкозурия, крови → гематурия, билирубининурия.

Изменения диуреза:

- а) полиурия,
- б) олигурия,
- в) анурия.

Причины 1) ренальные и 2) экстраренальные.

Причины и механизмы полиурии экстраренального происхождения:

I. в эксперименте может быть вызвано

- 1) раздражением слабым фарадическим током участка коры головного мозга в области нижнего отдела сигмовидной извилины;
- 2) укол в дно желудочка мозга между ядрами слухового и блуждающего нервов;
- 3) укол в серый бугор и повреждение межуточного мозга в области зрительного бугра → моча 1001-1005 - как вода;
- 4) условнорефлекторно на звук.

Клинически: понижение температуры тела - холодовой диурез - спазм периферических сосудов и расширение сосудов почек (судебные медики ставят диагноз - если замерз - то полный мочевой пузырь, а если убит - то от страха непроизвольное мочеиспускание и медвежья болезнь). При замерзании - сон с которым не могут бороться даже сильные люди (замерз тракторист, или 18-летняя девушка шла зимой из театра через Каму).

II. Полиурия может быть вызвана **повышенным введением в организм жидкости**, особенно без содержания хлорида натрия (известны любители пива, выпивавшие 5-8 литров).

В разделе *патофизиология кровообращения* обращали внимание, что введение в кровь жидкости до 50-60 массы крови не вызывает повышения АД. Это было доказано Павловым и не имеет органического биологического значения. В регуляции этого процесса почки имеют органическое значение - **кровенное давление** поддерживается быстрым восстановлением количества циркулирующей крови путем резкого усиления мочеотделения. Регулируется этот процесс нейрогуморальным путем: повышение массы крови вызывает

- 1) раздражение барорецепторов, которое ведет к
- 2) угнетению выработки альдостерона →
- 3) усиленному выделению почками натрий-хлор и
- 4) снижению его в крови →
- 5) снижению осмотического давления крови изменение импульсации с осморцепторов,
- б) уменьшение обратной реабсорбции воды - полиурии и уменьшении массы крови.

В удержании в организме выпитой жидкости большое значение имеет одновременное поступление в организм NaCl в эксперименте на животных показано, что при однократном введении 1 литра воды без NaCl мочеотделение увеличивается в 5-8 раз. Если воду подсолить - то только в 2 раза. Это обстоятельство следует учитывать при обеспечении питьевого режима, например у рабочих горячих цехов - питьевая вода должна быть с примесью соли, но так как соленую воду пить неприятно, то применяются подсолёные и затем газированные воды.

III. Недостаток выработки АДГ при поражении гипофиза при несахарном диабете в результате недостатка обратной реабсорбции.

IV. Недостаток выработки инсулина при сахарном диабете - истощение почечной гексогиназы - увлечение воды сахаром.

Причины и механизмы полиурии ренального происхождения: наблюдается во второй, так называемой компенсированной, фазе хронической почечной недостаточности. При этом в результате поражения клубочков снижается их концентрационная способность - гипо- и изостенурия. В крови задерживается мочевины и другие вещества азотистого обмена. Попадая в почки в повышенной концентрации, они (как физиологические мочегонные вещества) вызывают ренальную полиурию. В первый период благодаря этому усилению мочеотделения почки компенсируют свою недостаточность концентрационной способности - т.к. больше выделяется и азотистых веществ. При этом полиурия может быть только в ночное время – так называемая **никтурия**. Никтурия является ранним признаком:

- 1) хронической сердечной недостаточности,
- 2) нефросклероза и
- 3) гломерулонефрита.

От полиурии следует отличать **поллакиурию** - учащение мочеиспускания при нормальном или повышенном диурезе (до 15-20 раз в сутки). Причиной поллакиурии является:

1) повышение чувствительности рецепторов мочевого пузыря, с которого - рефлекс на мочеиспускание, когда небольшое его наполнение вызывает рефлекс опорожнения. Причины:

- а) воспаление-циститы,
- б) опухолевые процессы,
- в) камни,

г) пожилой возраст, сужение мочеиспускательного канала при гипертрофии предстательной железы, т.к. при этом мочеиспускание затруднено, то возникает мучительное состояние, желание и невозможность опорожнить мочевой пузырь - делают катетеризацию.

Одним из наиболее тяжелых последствий различных поражений почек является **почечная недостаточность (ПН)** - неспособность почек очищать кровь от продуктов обмена и поддерживать постоянство состава

плазмы крови. По механизму возникновения и течения ПН может быть **острая (ОПН) или хроническая (ХПН).**

Виды, этиология и патогенез ОПН - внезапное нарушение функции почек вследствие действия на них экзогенных или эндогенных повреждающих факторов. Этиологические факторы ОПН делятся на 4 вида:

- 1) преренальные,
- 2) ренальные,
- 3) постренальные и
- 4) аренальные.

Преренальные причины ОПН:

а) внезапное падение АД (кровотечения, травма, шок, коллапс),
б) потеря больших количеств воды и электролитов при неукротимой рвоте, поносе, передозировке мочегонных веществ. Все это приводит к уменьшению ОЦК, падению почечного плазмотока, снижению клубочковой фильтрации, - развитию первой, начальной стадии ОПН - **олигоанурической**. Таким образом, основным в патогенезе первоначальной ОПН является нарушение кровообращения в почках и ишемическое повреждение почечной ткани - гипоксия и даже некроз тканевых элементов.

ОПН ренального происхождения развивается как следствие прямого поражения паренхимы почек при отравлении специфическими нефротоксическими веществами, особенно солями: *ртути, урана, хрома*, отравление фосфором, уксусной кислотой, грибами, лекарственными препаратами - сульфаниламидами, антибиотики, вещества хининового ряда при передозировке или в результате повышенной индивидуальной чувствительности к препаратам. **Механизм их действия** - они оказывают прямое токсическое действие на эпителиальные клетки канальцев почек, вызывают

- 1) некробиотические изменения в протоплазме клеток эпителия канальцев с последующим разрывом их базальной мембраны,
- 2) тубулорексис.

Анурия при этих измерения в почках обусловлена тем, что клубочковый фильтрат полностью

- 1) реабсорбируется в канальцах обратно или
- 2) уходит в межклеточную ткань почки, а затем по межлимфотическим и венозным сосудам покидает почечную паренхиму, поступают в кровь и вызывают интоксикацию организма.

Причиной ренальной ОПН могут быть тяжелые токсико-аллергические процессы.

ОПН постренального происхождения - является следствием окклюзии (закупорки) верхних мочевыводящих путей **камнями** при мочекаменной болезни и опухолями различного происхождения.

Аренальная форма ОПН развивается в случае травматического размождения обеих почек или удаления почек по жизненным показаниям.

Патогенез ОПН - острая блокада функций почек в 1-ю очередь ведет к нарушениям *внеклеточного гомеостаза*. Скопление различных веществ во внеклеточном пространстве создает повышенную нагрузку внутри клеток, где начинают преобладать *катаболические процессы*.

В течении ОПН выделяются 4 основные стадии:

- 1) **начальная,**
- 2) **олигурическая,**
- 3) **полиурическая,**
- 4) **восстановительная** или стадия **выздоровления**.

Начальная стадия ОПН обычно совпадает с периодом воздействия *этиологического* фактора (шок, коллапс, сепсис, отравление). Уже в первые сутки снижается диурез и развивается олигурия, наступает задержка жидкости и появляется гиперазотемия до 1.5-2 г/л.

В олигоанурической стадии (основная стадия болезни) - происходят наиболее тяжелые изменения гомеостаза и разворачивается вся патогенетическая цепь: **гипергидратация** (задержка воды в тканях); **гиперкалиемия** (из-за выхода из клеток большого количества *калия*, который в условиях ацидоза может вызвать остановку сердца - это является наиболее частой причиной смерти при ОПН в стадии *олигоанурии*). Повышение в крови фосфатов ведет к **гипокальциемии** и склонностям к судорогам от недостатка кальция. Острую блокаду почек частично компенсируют в первой фазе другие органы - особенно ЖКТ, который за сутки выделяет до 3-4 гр. сухой мочевины. Мочевина частично выделяется и через кожу - потовые железы. Нередко на высоте уремической интоксикации на крыльях носа можно видеть иней - кристаллы мочевины. Однако компенсаторные возможности очень ограничены. Поэтому обычно довольно быстро развивается крайне тяжелое состояние и при отсутствии надлежащего лечения (особенно присоединения к искусственной почке) имеет место высокая летальность. Кроме того развиваются **гиперазотемия** (распад тканевых белков); **гипонатриемия** как результат разведения крови, т.е. гипергидратации крови. Очень быстро нарушается *эритропоэз* → **анемия** (Hb до 50-60 г/л). Если же острая стадия проходит, то наступает **полиурия** и через несколько месяцев почечная функция восстанавливается.

Полиурическая стадия протекает в 2 этапа. Первый этап - **ранняя диуретическая фаза**, второй - **фаза полиурии**. Диурез нарастает постепенно в течении 4-5 суток, количество мочи увеличивается с 400-500 мл до 2-4 л. Вначале моча имеет низкий удельный вес и пониженное содержание мочевины и креатина. Снижение концентрационной способности почек сохраняется 2-3 недели и затем восстанавливается. Более длительное время держится анемия. Для полиурической стадии характерно:

- 1) гипогидратация (выделение воды);
- 2) гипокалиемия,

- 3) гипонатриемия,
- 4) гипокальциемия.

Стадия выздоровления или восстановительная продолжается в течение нескольких месяцев в зависимости от тяжести и продолжительности ОПН.

Этиология и патогенез хронической почечной недостаточности. ХПН рассматривается как осложнение прогрессирующих заболеваний почек или единственной почки, а так же может быть как *самостоятельное* патологическое состояние, которое требует особых специфических форм лечения.

Этиология ХПН. К развитию ХПН от ее начальной до терминальной стадии могут привести следующие заболевания почек и мочеполовых путей:

1. первичные поражения клубочков - хронический гломерулонефрит до 30%, гломерулосклероз, **вторичносморщенная почка**,
2. первичные поражения канальцев (до 30%): наследственные заболевания, например, наследственный дефект ферментных систем канальцев (синдром Фанкони); хроническое отравление солями тяжелых металлов - свинец, кадмий, ртуть; хроническая идиопатическая гиперкальциемия,
3. сосудистые заболевания, ведущие к двустороннему первичному нефросклерозу или первичносморщенной почке; злокачественная эссенциальная гипертензия, двухсторонний стеноз почечных артерий,
4. инфекционные заболевания почек, хронический пиелонефрит, ТВС до 30%,
5. обструктивные заболевания мочевых путей - верхних - камни, опухоли и нижних - аномалии развития шейки мочевого пузыря, аденома предстательной железы, структура мочеиспускательного канала,
6. коллагеновые заболевания:
 - а) склеродермия,
 - б) диссеминированная красная волчанка,
 - в) узелковый периартериит,
7. обменные заболевания почек:
 - а) амилоидоз,
 - б) подагра с мочекислотной нефропатией,
 - в) первичный гиперпаратиреозидизм с гиперкальциемией,
8. врожденные двухсторонние аномалии почек и мочеточников:
 - а) двухсторонняя гипоплазия,
 - б) губчатая почка,
 - в) поликистоз почек,
 - г) нервно-мышечная дисплазия мочеточников,
9. радиационный интерстициальный нефрит.

По Н.А.Лопаткину (лауреат государственной премии) в течении ХПН выделяют 4 стадии:

I. Латентная ХПН характеризуется скудностью субъективных и объективных симптомов и выявляются лишь при всестороннем обследовании. Может быть нарушение способности к концентрации мочи и явления *гипо-* и *изостенурии*. Клубочковая фильтрация остается нормальной или сниженной незначительно (до 50-60 мл/мин). Может быть

- 1) протеинурия,
- 2) дисаминоацидурия (появление в моче аминокислот),
- 3) увеличение экскреции сахаров - **глюкозурия**,
- 4) увеличение клиренса по гипурану.

II. Компенсированная ХПН наступает при более значительном снижении функции почек. При этом:

- 1) повышения содержания в крови мочевины и креатина еще *нет*,
- 2) суточный диурез, как правило, возрастает до 2-2.5 л за счет уменьшения канальцевой реабсорбции,
- 3) клубочковая фильтрация снижается более значительно (до 50-30 мл/мин.),
- 4) снижается осмолярность - т.е. осмотическое давление мочи,
- 5) могут возникать электролитные сдвиги - т.е. может быть **полиурия, гематурия, цилиндрурия, бактериурия**.

III. Интермиттирующая стадия ХПН - характеризуется переходом от компенсации к **декомпенсации** и проявляется дальнейшим снижением клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. В крови периодически появляется **гиперазотемия** - до 0.8 г/л мочевины и до 0.04-0.05 г/л креатинина. Клубочковая фильтрация снижается уже до 25 мл/мин. Для этой стадии ХПН характерна смена периодов улучшения состояния и ухудшения больного. Причинами обострения могут быть пиелонефрит, различные интеркурентные заболевания.

IV. При отсутствии необходимого лечения болезнь переходит в следующую стадию - **терминальную** или декомпенсации - эта стадия является необратимой, т.к. погибшие нефроны не способны к регенерации. Она сопровождается **олигурией, анурией, уремией и уремической комой**.

Патогенез почечной гипертонии. Работами многих ученых установлено, что развитие нефрогенной гипертонии обусловлено повышенным выделением в кровь протеолитического фермента - **ренина**, который вырабатывается гранулированными клетками юктагломерулярного аппарата в ответ на гипоксию почечной паренхимы. Причиной гипоксии является:

- 1) нарушение артериального притока крови к почкам или
- 2) прогрессирующее разрастание соединительной ткани и
- 3) облитерация сосудов.

Ренин запускает ангиотензиновую систему - от ангиотензиногена отщепляет декапептид - ангиотензин-I, из которого под влиянием

специального "превращающего" фермента (дипептидкарбоксипептидазы) образуется октапептид **ангиотензин-II** - самый сильный из всех естественных вазоконструкторов. Механизм действия ангиотензина-II показан в опытах Фридмана - установлено, что если в стеклянный сосуд с раствором натрия и калия поместить часть артериолы и добавить ангиотензин-II, то это приводит к вхождению в стенку сосуда ионов натрия и выходу из стенки калия - т.е. совершается обычный Na/K насос. Вхождение в стенку сосуда ионов натрия

1) повышает тонус сосуда и ведет к повышению АД (возбудимость, биопотенциал). При этом 70-75% составляет миогенный компонент и 25-30% нейрогенный. Кроме того, при увеличении концентрации ангиотензина-II;

2) усиливается выработка альдостерона, который так же усиливает вхождение ионов натрия в сосудистую стенку, повышает тонус сосудов и давление в клубочках почки.

Патогенез почечной анемии - при ХПН играют роль:

1) недостаток выработки в почках эритропоэтина,
2) появление в плазме больных ингибитора - вещества, которое угнетает эритропоэтин,

3) появление в крови факторов гемолизирующих эритроциты.

4) Под влиянием токсических веществ происходит угнетение костного мозга, нарушается нормальное развитие клеток красной крови → недостаток эритропоэза. Кроме токсических веществ эритропоэз угнетается в результате недостатка эритропоэтина ← т.к. в результате поражения почек уменьшается выработка в почках эритрогенина, который в норме попадает в кровь и соединяется с эритропоэтином, образуя эритропоэтин, который и стимулирует выработку эритроцитов.

Патогенез почечной геморрагии - понижение свертываемости крови при ПН обусловлено следующими механизмами:

1) тромбоцитопения в результате нарушения выработки тромбоцитов в КМ в следствии угнетения тромбоцитопоэза,

2) качественная неполноценность тромбоцитов - нарушение их способности к адгезии и агрегации,

3) снижение тромбопластической функции.

4) Поражение сосудов уремической интоксикацией → ломкость капилляров.

5) Повышение активности антикоагулянтов (гепарина и фибринолизина) - под влиянием мочевины и других азотистых веществ происходит *угнетение* дезаминирования гепарина и развивается гипергепаринемия. Этому способствуют:

1. избыточная продукция гепарина тучными клетками,

2. нарушение выведения гепарина пораженными почками,

3. замедление его инактивации гипариназой почек,
4. снижение антигепариновой активности крови.

Патогенез почечных отеков. При поражении почек могут возникать отеки:

- 1) нефротические (при нефрозах т.е. поражении канальцев) и
- 2) нефритические (при нефритах - поражении клубочков почек).

Патогенез отеков при нефрозах - поражение преимущественно канальцевого аппарата почек → увеличение проницаемости почечного фильтра для белков - **альбуминурия** → гипоальбуминемия → снижение онкотического давления крови → увеличение оттока воды в ткани - недостаточность обратного тока лимфы → уменьшение объема плазмы → гиповолемия → увеличение образования альдостерона и АДГ → задержка в организме натрия и воды → отеки по утрам на лице (особенно веки - где самая тонкая кожа).

Патогенез нефритических отеков связан с поражением клубочков - ведет к нарушению в них кровообращения, увеличению выработки ренина, который увеличивает образование **ангиотензина-I и II**, который активизирует секрецию альдостерона. Альдостерон вызывает задержку натрия и воды → гипернатриемия - через осморцепторы активизирует секрецию АДГ. АДГ активизирует гиалуронидазу эпителия почечных и собирательных канальцев, разрушающую гиалуроновую кислоту стенки капилляров, повышая их проницаемость. Возникает генерализованный капаллярит - резко повышается обратная реабсорбация, вода задерживается в организме, а повышение проницаемости капилляров ведет к поступлению воды в ткани и возникновению отека. При этом в ткани выходит не только вода, но и белки плазмы крови. Поэтому отличительной чертой нефритических отеков является высокое содержание белка в межтканевой жидкости и повышение гидрофильности тканей. Отекам способствует также задержка натрия в тканях и повышение в них осмотического давления.

Изменения в организме при поражении почек. При различных поражениях почек возникает целый ряд нарушений функционального состояния различных органов и систем. Наибольшее значение имеют: **гипертония, анемия, геморрагия, отеки и уремия.**

Патогенез уремии - задержка в организме всех тех ядовитых продуктов (особенно белков) которые в норме выделяются из организма с мочой, т.е. в крови накапливаются составные части мочи: увеличение

- 1) остаточного азота крови с 20-40 мг% до 500-700 мг%,
- 2) мочевины с 15-25 мг% до 400-500 мг%,
- 3) мочевой кислоты с 2-4 мг% до 10-20 мг%,
- 4) креатина с 1-1.5 мг% до 30-35 мг%,
- 5) индикана с 0.001 мг% до 6-7 мг% (т.е. в 6000-7000 раз).

Происходит отравление организма и нарастающие явления интоксикации. Полагают, что отравление вызывается не самой мочевиной, а углекислым и карбаминовокислым аммонием. Поскольку мочевина в большом количестве выделяется в кишечнике, то под влиянием бактерий кишечника она превращается в токсическую форму **углекислый и карбаминовокислый аммоний**, который всасываясь из кишечника – отравляет организм. Большое значение в механизмах интоксикации при уремии имеет накопление в крови фенольных соединений: фенола, крезола, индолуксусной и других кислот. Что такое уремия - **сложный симптомокомплекс** явлений самоотравления организма продуктами азотистого обмена, мочевины, мочевой кислоты и других веществ, накапливающихся в организме. Это финал прекращения фильтрационной и концентрационной способности почек.

1. Интоксикация при уремии характеризуется определенными явлениями со стороны ЦНС: постоянные, упорные, резкие не прекращающиеся днем и ночью головные боли как следствие влияния токсических веществ, нарушение обмена кининов и возникновение **отека мозга** с определенными симптомами: сонливость, бред, галлюцинации, снижение слуха и зрения → потеря сознания - уремическая кома.

2. Раздражение продуктами азотистого обмена → упорные, очень мучительные рвоты (мучительные - центрального происхождения на пустой желудок на фоне отвращения к мясному и потери аппетита). При рвоте пустой желудок как бы выворачивает наизнанку, не принося облегчения. Развивается уремический гастрит, бронхит, изо рта пахнет мочой (*foetor uraemicus*).

3. На коже выделяется в виде соли мочевина.

4. Интоксикация ДЦ ведет к дыханию Чейн-Стокса, которое может перейти в **ацидотическое** преагональное дыхание Кусмауля, появляется грубый скрипучий кашель (называют "похоронный скрип"). И чтобы этого Вам не слышать - необходимо хорошо знать этиологию, патогенез, клинику, диагностику и своевременное лечение заболеваний почек. И если в этой благородной и сложной задаче Вам хотя бы немного поможет сегодняшняя лекция - значит какой-то вклад в борьбе за здоровье человека есть и нашей кафедры.

В настоящее время успешно проводится пересадка почки (ленинская премия академика Ю.Н.Лопухин, профессор Лопаткин). Имеются методы консервации, обмен между Ленинградом и Москвой, Евротрансплантант.

Нефротический синдром. Почечная недостаточность может быть следствием так называемого нефротического синдрома, который может быть следствием:

1) первичных заболеваний почек: гломерулонефрит - воспаление клубочков почек, амилоидоз - дистрофические изменения в канальцах, острый и хронический пиелонефрит, опухоли почек, нефропатии беременных.

2) вторичные заболевания - сифилис, системная красная волчанка, ожоговая болезнь, сахарный диабет, капиллярный гломерулонефрит или болезнь Киммельстиля-Уилсона, заболевания крови - лейкозы, проявляется нефротический синдром массивной **протеинурией** и как следствие этого - гипопропротеинемия → снижение онкотического давления крови, выход жидкости в ткани → развитие отеков.

Механизмы фильтрации. В настоящее время установлено, что фильтрация и гидростатическое давление активно регулируется юктагломерулярным аппаратом (ЮГА), открытым учеными Юка и Пикелинг. Клетки этого аппарата являются 1) рецепторами ЮГА и 2) его эффекторами. Они обладают способностью выделять **ренин**. Количество выделяемого ренина зависит от натяжения мембраны оболочки клетки, а это зависит от кровяного давления в клубочках почек. Ренин сам не активен, он влияет на α_2 -глобулин (ангиотензиноген) - отщепляет пептид из 13 аминокислот – ангиотензин-I, который под действием находящейся в крови дипептидкарбоксипептидазы превращается в ангиотензин II (отщепляется еще 3 аминокислоты).

Установлено, что ренин выделяется в виде гранул при напряжении мембраны клеточной оболочки вследствие падения давления крови в клубочках. У человека при поражении **задней доли гипофиза** и прекращении выделения АДГ диурез может достигать теоретически максимальных величин. Это объясняется тем, что АДГ способствует обратному всасыванию воды из канальцев в кровь. В отсутствие этого гормона совершенно прекращается активная реабсорбция воды в дистальном сегменте петли Генле - диурез = $17 \text{ см}^3/\text{мин} = 25 \text{ л/сутки}$. Возникает несахарный диабет.

Тема №30 «Патофизиология эндокринной системы»

1. Понятие об эндокринной системе и ее значение для жизнедеятельности организма.
2. Общая этиология и патогенез нарушений эндокринной системы.
3. Виды, этиология и патогенез нарушений функций гипофиза.
3. Виды, этиология и патогенез нарушений функций щитовидной железы и других желез внутренней секреции.

Эндокринная система (от греч. endon внутри и krino отделять, выделять) система, состоящая из специализированных структур, расположенных в центральной нервной системе, различных органах и тканях, а также желез внутренней секреции, вырабатывающих специфические биологически активные вещества - **гормоны**.

Наряду с нервной эндокринная система участвует в регуляции функций различных систем, органов и метаболических процессов, является важнейшим звеном координации функций, обеспечивающих

единство организма, сохранение его гомеостаза, его связь и приспособление к внешней среде. Как любая функциональная система, она включает в себя три звена или компонента:

1. **афферентный**, воспринимающий аппарат, представленный всеми видами **экстеро-, проприо- и интерорецепторов** функциональных элементов органов и тканей;

2. **центральное** звено регуляции сосредоточено в симпатических и парасимпатических центрах вегетативного отдела нервной системы, особенно в гипоталамусе.

3. **исполнительный (эффекторный)** аппарат в виде желез внутренней секреции: гипофиз, щитовидная железа, паращитовидные железы, поджелудочная железа, надпочечники и половые железы.

Общие причины и механизмы патологии эндокринной системы:

- 1) инфекции и интоксикации;
- 2) острые и хронические воспаления;
- 3) наследственные дефекты биосинтеза гормонов;
- 4) опухоли;
- 5) травмы;
- 6) недостаточность кровообращения.

В механизмах нарушения функций эндокринной системы выделяют **четыре патогенетических пути:**

- 1) нарушение центральных механизмов регуляции,
- 2) патология самих желез,
- 3) нарушение активности гормонов на периферии,
- 4) нарушение принципа обратной связи между гипофизом и периферической железой, между количеством гормонов и выработкой тропных гормонов - + взаимодействие по Завадовскому.

1. Этиология и патогенез нарушений центральных механизмов регуляции эндокринных желез. Это связано прежде всего с состоянием **гипоталамуса** (hypothalamus). Его поражение может быть

- 1) первичным: воспаление, опухоли, кровоизлияния и
- 2) вторичным в результате патологического влияния на гипоталамус ретикулярной формации и вышележащих отделов центральной нервной системы (лимбической системы, коры головного мозга).

2. Патология самих желез. Причины и патогенез:

- 1) инфекция (панкреатит),
- 2) травма,
- 3) опухоли: а) инсулома, б) аденома гипофиза,
- 4) недостаток кровообращения (гипоксия → диабет).

3. Этиология и патогенез периферических внежелезистых механизмов - это нарушение активности гормонов уже выделенных и циркулирующих в крови:

1) слишком прочная связь гормона с белком носителем плазмы крови (например, липопротерический диабет), или слишком рыхлая (тиреотоксикоз),

2) нарушение инактивации гормонов в тканях, особенно в печени. При гепатитах и циррозах усиление активации инсулиназы при гипоксии в печени и образование внепанкреатической инсулиновой недостаточности,

3) аутоагрессия к молекуле гормона в результате образования антител, блокирующих белковые и полипептидные молекулы гормонов в крови,

4) нарушение соединения гормона со своими рецепторами: а) в клетках-мишенях или б) с рецепторами соответствующих ферментов и нарушение механизмов аллостерического эффекта (например, глюкокортикоиды находятся на гексокиназе вместо инсулина).

В результате этих внежелезистых механизмов гормона в крови достаточно, или его содержание в крови даже повышено, но действия своего он не проявляет.

4. Этиология и патогенез нарушения принципа обратной связи. Большое значение в механизмах нарушения эндокринных желез имеет нарушение принципа обратной связи или закона + - взаимодействия по Завадовскому между гипофизом и периферическими железами. Об этом механизме особенно важно помнить при введении в организм гормонов с лечебной целью, которые вызывают:

1) угнетение эндогенной выработки гормонов, что ведет

2) к гипофункции соответствующих желез, а при длительном введении гормонов даже к

3) атрофии. Это особенно опасно в отношении коры надпочечников. Например, при длительном лечении ревматизма гормонами наступает атрофия надпочечников, и после отмены гормонов развивается **синдром отмены - острая надпочечниковая недостаточность**, что ведет к резкому снижению сопротивляемости организма. В итоге любое стрессовое состояние, бытовая или операционная травма, может закончиться смертью в результате острой кортикостероидной недостаточности.

Гипофиз (hypophys) занимает в эндокринологии особое место. Он

1) Вырабатывает тропные гормоны, стимулирующие выработку гормонов периферических желез. В передней доле вырабатываются: АКТГ → на кору надпочечников, СТГ имеет широкий спектр действия, ТТГ - тиреотропный, паратиреотропный, ГТГ - гонадотропный. В задней доле - вазопрессин (АДГ) и окситоцин. Межучная доля - интермедин и меланоформный гормон.

2) Гипофиз является переходным звеном с нервных на гуморальные механизмы, осуществляющий включение нейрогуморальной регуляции функций.

Гипофиз находится под контролем высших отделов и коры головного мозга. В свою очередь гормоны гипофиза оказывают влияние на кору головного мозга прямым путем через кровь, попадая в общий кровоток .

Нарушения выработки СТГ (анаболический гормон, вырабатывается в эозинофильных клетках передней доли гипофиза).

Механизм действия СТГ проявляется в стимуляции роста

1) костей за счет улучшения их кальцификации в результате активации щелочной фосфатазы;

2) рост мышц и внутренних органов под влиянием СТГ обеспечивается за счет увеличения и ускорения синтеза белка.

Избыток образования СТГ в раннем возрасте ведет к **макросомии** или **гигантизму** за счет усиления роста костей и внутренних органов. У лиц с законченным физическим развитием избыток СТГ ведет к **акромегалии**. **Акромегалия** характеризуется прежде всего увеличением периостального роста и разрастанием выдающихся частей тела: челюсти, кисти рук, стопа, череп. За счет разрастания соединительной ткани увеличиваются и мягкие ткани и внутренние органы: спленомегалия, увеличены язык, печень, почки, сердце. Установлено, что если в норме в крови СТГ 16 мг%, то при акромегалии до 30 мг%. Возникновение акромегалии связано с первичным разрастанием клеток гипоталамуса и увеличением выработки соматотропина, стимулирующего СТГ, а изменения гипофиза вторичны. Разрастание опухоли в гипоталамусе нередко приводит к стимуляции других тропных гормонов и у больных кроме акромегалии могут быть:

1) гиперфункция щитовидной железы - тиреотоксикоз,

2) увеличение выработки половых гормонов,

3) полиурия и полидипсия - явление несахарного диабета (*diabetes insipidus*).

Как особую форму патологии выработки СТГ выделяют **евнухоидальный гигантизм** - он проявляется высоким ростом, но недостатком половых гормонов и половых функций. При снижении обмена веществ развивается ожирение. Механизм этого явления обусловлен комбинацией в виде недостатка выработки гонадотропного гормона и увеличения выработки СТГ.

Этиология и патогенез недостатка выработки СТГ. Если недостаток выработки СТГ развивается в период роста - возникает **карликовый наннизм**, человек маленького роста (до 1 метра), но пропорции тела сохранены, в отличие от кретинов умственное развитие не страдает. Карликовый рост происходит от недостатка роста 1) костей, 2) тканей и 3) органов из-за недостатка синтеза белка. Вот почему лицо карлика детское по своим размерам, но выражение его старческое.

Недостаток СТГ, как правило, сопровождается недостатком щитовидной железы, снижением обмена веществ и отложением жира - маленькие, толстенькие. Недостаток функции половых желез ведет к инфантилизму. Причинами недостатка СТГ, ведущими к карлику, могут быть:

1) первичная врожденная наследственно обусловленная неполноценность гипоталамоцитов, обеспечивающих выработку соматотропина,

2) перерождение эозинофильных клеток при поражении их инфекцией или интоксикации. Особенно тяжелые изменения в организме возникают при полном разрушении гипоталамуса опухолью, при воспалении → происходит нарушение выработки рилизинг-факторов и развивается вторичная гипопитарная недостаточность или **пангипопитуитаризм**. Помимо локальных нарушений выработки отдельных тропных гормонов, патология гипопитара может быть обусловлена поражением его долей или тотальным разрушением всего гипопитара и недостаток функции ведет к развитию гипопитарной кахексии или **болезни Симондса**.

Причины тотального поражения гипопитара:

1. Морфологического характера:

- а) энцефалиты,
- б) абсцессы,
- в) тромбоз,
- г) ишемия,
- д) травма основания черепа,
- е) послеродовые некрозы.

При этом на 1-й план выступает недостаточность СТГ и надпочечников, преобладание процессов распада над синтезом и постепенное развитие прогрессирующей кахексии.

Другой формой **пангипопитуитаризма** является

2. функциональное нарушение - психогенное, невротическое подавление активности всего гипоталамуса и недостаток всех рилизинг-факторов: проявляется потерей аппетита, анорексией, полным истощением и гибелью.

Этиология и патогенез нарушения образования АКТГ (вырабатывается **базофильными клетками**). Его выработка стимулируется специфическим рилизинг-фактором - **кортикотропином**, который вырабатывается в заднем **симпатическом** отделе гипоталамуса. Кортикотропин очень активен - его концентрация 10 мг/кг уже вызывает увеличение выработки АКТГ.

Причины увеличения выработки АКТГ:

1) Стрессовые состояния, действующие на организм постоянно и повседневно, особенно психоэмоциональные стрессы.

Физические, механические, химические и биологические стрессоры и травмы, электрический ток, свет, шум, инфекционные заболевания, отморожения одним словом - любые чрезвычайные воздействия,

вызывающие раздражение с **экстеро-, проприо- и интерорецепторов**. Усиление выработки АКТГ имеет приспособительный характер.

2) **Недостаток** функции коры надпочечников и недостаток выработки кортикоидов. Это ведет к снятию их тормозящего влияния на гипофиз и увеличению АКТГ.

3) **Третья причина** - базофильная аденома гипофиза и избыток АКТГ может привести к болезни Иценко-Кушинга - сегментарное отложение жира на лице и животе, а конечности остаются относительно худыми. Увеличение АКТГ, может быть не связано непосредственно с поражением гипофиза и является вторичным - может быть 1) в гипоталамусе повышение выработки кортикотропина или 2) в надпочечниках разрушение их опухолью, туберкулезом → недостаток глюкокортикоидов по закону + - ведет к усилению выработки АКТГ.

Этиология и патогенез недостатка выработки АКТГ:

1) разрушение заднего симпатического отдела гипоталамуса и недостаток кортикотропина или

2) поражение передней доли гипофиза.

Это ведет к развитию надпочечниковой недостаточности - недостатку гормонов коры надпочечников и резкому снижению сопротивляемости организма.

Надпочечниковая недостаточность острая:

I. **Функциональная** (при стрессе).

II. **Органическая** - дифтерия, некрозы, менингококковая инфекция → кровоизлияния → коллапс → смерть.

Хроническая недостаточность надпочечников ведет к развитию **болезни Аддисона** (бронзовая болезнь):

а) адинамия - мышечная слабость,

б) пигментация - отложение меланина,

в) недостаток альдостерона → переход натрия из внеклеточного депо внутрь клетки → поступление в клетку воды → отечность, набухание → развитие водной интоксикации,

д) падение АД,

е) гипогликемия.

Патогенез увеличения меланина и бронзовый цвет обусловлены уменьшением образования кортизола → растормаживание секреции меланоформного гормона средней доли гипофиза и усиление синтеза меланина.

Нарушение выработки гонадотропных гормонов. Они вырабатываются в базофильных клетках под влиянием специфических гипоталамических рилизинг-факторов, вырабатывающихся в преоптической зоне гипоталамуса.

В гипофизе вырабатываются:

1) **фолликулостимулирующий** гормон,

2) **лютеинизирующий** гормон - **пролактин**.

Повышение выработки гонадотропных гормонов может вызываться с различных рефлексогенных зон, прежде всего зрительных, слуховых, осязательно - особенно с кожи ладоней, обонятельных - приятные духи.

Недостаток гонадотропных гормонов проявляется **гипогенитализмом** - нарушением жирового обмена в виде ожирения по типу галифе - отложение жира на ногах.

Нарушение выработки гонадотропного гормона может иметь определенное значение в возникновении некоторых форм **адреногенитальных синдромов** - это изменения в организме, которые развиваются при **избыточной** секреции андрогенов (мужские) или эстрогенов (женские) сетчатой зоны коры надпочечников. Различают:

1. **Гетеросексуальный синдром** - избыточное образование у данного пола половых гормонов противоположного пола. Если это возникает у женщин - то под влиянием мужских половых гормонов (андрогенов) по механизму обратной связи тормозится в гипофизе образование своих женских гонадотропных гормонов и снижается и атрофируется функция яичников. Господствуют андрогены, образующиеся в избытке в надпочечниках. У женщин атрофируются первичные и вторичные половые признаки, развивается **маскулинизация** - возникновение вторичных мужских половых признаков - вирилизм - рост волос по мужскому типу. Избыточное образование в надпочечниках *эстрогенов* у мужчин ведет к **феминизации** - атрофируются вторичные мужские признаки. Меняются:

- 1) голос,
- 2) телосложение,
- 3) отложение жира,
- 4) оволосение по женскому типу - гирсутизм.

2. **Изосексуальный адреногенитальный синдром** - результат раннего и избыточного образования своих половых гормонов. Это ведет к преждевременному половому и физическому развитию.

Этиология и патогенез нарушения выработки ТТГ. Тиреотропный гормон вырабатывается базофильными клетками передней доли гипофиза, которые стимулируются специфическим рилизинг-фактором - тиреотропином, вырабатываемым в гипоталамусе в зоне между передними и задними ядрами, и кроме того 2) стимулятором выработки ТТГ являются импульсы из высших отделов ЦНС через *sympathicus*. Повышение выработки ТТГ ведет к избыточному образованию тироксина и синдрому **экзофтальмического тиреотоксикоза**. Гипофизарный недостаток ТТГ встречается редко и легко устраняется введением ТТГ.

Этиология и патогенез нарушения функций щитовидной железы. Проявляется в виде

- 1) **гипертиреоза** - клинически тиреотоксикоз или **Базедова болезнь**,
- и

2) **гипотиреоз** - клинически у детей **кретинизм**, у взрослых - **микседема**.

Причины тиреотоксикоза: 80-90% - психическая травма:

а) ослабление и истощение регулирующих влияний с коры головного мозга;

б) развитие в гипоталамусе застойного очага возбуждения;

в) повышение продукции релизинг-фактора – тиреотропина → усиленное выделение ТТГ;

д) → усиленное выделение тироксина.

Базедова болезнь чаще встречается у женщин. Это обусловлено физиологическими предпосылками - установлено, что у женщин

1. в предменструальном и особенно в менструальном периодах и во время беременности возникает повышение возбудимости гипоталамоцитов, вырабатывающих релизинг-фактор тиреотропин → ТТГ → тироксин;

2. патологические процессы в гипоталамусе, усиливающие выработку релизинг-фактора тиреотропина - травмы, инфекции, вирусы;

3. воспаление щитовидной железы - тиреоидит - как осложнение после гриппа и ангины - сопровождается увеличением образования трийодтиранина;

4. нейроциркуляторные дистонии;

5. образование и выделение в кровь особого белка *иммуногенного происхождения* в результате аутоиммунных процессов, так как ткань щитовидной железы является естественным аутоантигеном. Этот белок появляется в крови при тяжелом тиреотоксикозе. По своему строению он отличается от ТТГ и обладает медленным стимулирующим действием на щитовидную железу. В связи с замедленным действием это вещество назвали **медленно действующий фактор** или ЛАДС действующий стимулятор.

б. нарушение периферических внетиреоидных механизмов:

а) более рыхлая и менее прочная связь с белком а-глобулином,

б) быстрое освобождение тироксина и ускоренное поступление его в ткани.

Замедление метаболизма - разрушение тиреоидных гормонов в печени, почках и мышцах или усиленное образование из тироксина более активных токсических метаболитов: **трийодтиранина, трийодуксусной кислоты** и

в) изменения состава среды, в которой действуют тиреоидные гормоны и в которой усиливается это действие. Установлено, что эффект тироксина увеличивается при повышении концентрации K^+ и повышение содержания фосфатов усиливает действие трийодтиранина. Это объясняется изменениями: 1) мембранного потенциала клеток и повышением 2) чувствительности рецепторов клетки к действию гормонов.

Патогенез гипертиреоза и его проявления:

- 1) нарушение энергетического обмена,
- 2) повышение основного обмена,
- 3) увеличение потребления кислорода,
- 4) нарушение всех видов обмена,
- 5) исхудание,
- 6) нарушение функций центральной нервной системы и
- 7) сердечно-сосудистой системы.

В основе патогенеза нарушений лежит а) усиленный распад белков → катаболизм, б) повышенная мобилизация гликогена и жира из жировых депо. Возникает *преобладание окисления над окислительным фосфорилированием*, повышается окисление вне митохондрий, разобщение окисления и окислительного фосфорилирования, уменьшение синтеза АТФ и увеличение его предшественников - АДФ и неорганического фосфора. Все это усиливает окислительные процессы и ведет к рассеиванию энергии. Токсическое влияние тироксина на центральную нервную систему проявляется в дегенеративных изменениях в нервных клетках Бетца и передних рогов спинного мозга. Происходит увеличение ретробульбарной ткани за счет увеличения 1) кислых мукополисахаридов и 2) их оводнения и набухания. Эти изменения в ведут к а) **экзофтальму** (пучеглазию), б) гиперкинезам, в) мышечному дрожанию.

Экзофтальм вызывается так же секрецией особого экзофтальмического фактора, связанного с ТТГ. Тиреоидные гормоны повышают возбудимость:

- а) коры головного мозга,
- б) гипоталамуса,

в) вегетативных центров, что ведет к нарушению регуляции функций внутренних органов. Особенно страдает при тиреотоксикозе сердечно-сосудистая система - возникает стойкая тахикардия, повышенная реакция сердца на мышечную работу, склонность к мерцанию предсердий, что может привести к острой сердечной недостаточности и гибели. Поражение сердца связано: с угнетением **моноаминоксидазы**, разрушающей адреналин; с повышением чувствительности миокарда к катехоламинам (адреналину и норадреналину), со снижением в миокарде АТФ и гликогена. Усиление работы сердца вызывает его гипертрофию и дистрофические изменения в миокарде. Нарастание возбуждения симпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к возбуждению и повышению тонуса артериол и повышается артериальное давление,

г) нарушаются функции печени, снижение в ней содержания гликогена ведет к уменьшению ее дезинтоксикационной функции, так как эта функция осуществляется через **глюкуроновую** кислоту, которая образуется из глюкозы.

Нарушается способность печени синтезировать белки, что ведет к **гипопротеинемии** и исхуданию.

Этиология и патогенез гипотиреоза и микседемы - может быть первичная врожденная недостаточность вследствие гипоплазии и аплазии щитовидной железы и дефицита тироксина в детском возрасте, что ведет к **кретинизму**.

У детей возникает недостаток роста и развития. Гипотиреоидные карлики-кретины отличаются от гипофизарных умственным недоразвитием и характерным внешним видом: большая голова с квадратным лбом, короткая шея, длинное туловище, короткие кривые ноги. Причиной **приобретенного гипотиреоза** у взрослых, ведущего к микседеме, может быть

1. недостаток выработки ТТГ при нарушении функции
 - а) гипоталамуса и недостаток рилизинг-фактора тиреотропина или
 - б) недостаток образования ТТГ в гипофизе.

Лечение больных введением ТТГ дает хороший эффект.

2. удаление (оперативное) большей части щитовидной железы по поводу зоба, аденомы, тиреотоксикоза или рака.

3. передозировка тиреостатических препаратов (например, метилтиоурацила).

4. воспалительные (особенно аутоаллергические) процессы в виде тиреоидита.

5. невротические процессы, вызывающие подавление выработки в гипоталамусе тиреотропина.

Могут быть внетиреоидные формы гипотиреоза:

1) в результате прочного связывания тироксина с глобулином или преальбумином и альбумином.

2) блокирование действия тироксина в тканях в результате нарушения электролитного обмена, например повышение содержания в крови и тканях Ca^{2+} ,

3) аутоиммунная инактивация гормонов в крови, обусловленная тем, что тиреотропные гормоны в сравнении с другими гормонами обладают наиболее высокой иммунологической активностью, что может вызвать тяжелую лимфоидную инфильтрацию самой ткани щитовидной железы и ее разрушение и возникновение аутоиммунного тиреоидита Хашимото. Основным звеном является снижение интенсивности:

- а) окислительных процессов и
- б) основного обмена.

В тканях снижается содержание

в) РНК на фоне вялости белкового обмена, происходит задержка в организме азота, снижается синтез белка,

г) снижается активность фосфоорилазы - мало образуется АТФ, что ведет к недостатку

- д) энергии,
- е) развивается вялость и депрессия,
- ж) ослабляется работа сердца,

- з) замедляются психические реакции,
- и) ослабляется память и даже может быть слабоумие,
- к) ослабляется иммунологическая реактивность, что ведет к снижению устойчивости к инфекционным заболеваниям и создает предпосылки к развитию опухолей. Больные микседемой имеют характерный вид:слизистый отек в результате
 - а) задержки воды,
 - б) хлористого натрия,
 - в) накопление в соединительной ткани мукополисахаридов, обладающих гидрофильными свойствами.

Этиология и патогенез эндемического зоба:

Причиной его является недостаток в пище йода. Это доказывается возможностью его моделирования в эксперименте путем содержания животных на диете,лишенной йода. Недостаток йода приводит к тому, что хотя синтез тиреоглобулина увеличивается,но его завершение и образование из него **ди-** и **трийодтиранина** и **тироксина** из-за недостатка йода не происходит.

Кроме того снижение содержания в крови йода вызывает стимуляцию гипоталамуса и гипофиза → увеличение ТТГ. Щитовидная железа подхлестывается, но работает в холостую, так как без йода тироксин не образуется. Возникает увеличение массы щитовидной железы за счет разрастания как активных элементов-фолликулов, так и соединительной ткани. Это разрастание может быть диффузным и узловатым. При стимуляции пролиферации в фолликулах и накопления в них коллоида формируется коллоидный зоб.

По характеру функционального состояния зоб может быть:

- 1) **эутиреоидный** - когда железа увеличена, а функция остается нормальной,
- 2) **гипотиреоидный** - недостаток и
- 3) **гипертиреоидный** - тиреотоксикоз (предраковое состояние).

Возникновению этого заболевания **препятствует профилактическое введение йода** в организм в виде йодированных солей натрия или калия 0.002% - в 6 гр поваренной соли 120 мг йода - оптимальная суточная доза.

В последние годы изучено действие еще одного гормона щитовидной железы – **тиреокальцитонина**, который снижает содержание Са в крови,то есть является антагонистом **паратиреотропного (паратгормона)** парашитовидных желез, который увеличивает Са. Тиреокальцитонин тормозит выход Са в кровь из костей и ведет к **гипокальциемии**. Она в свою очередь стимулирует образование парашитовидными железами паратгормона, который и увеличивает уровень Са в крови до нормы. В организме имеет место саморегуляция содержания Са в крови.

Наиболее частые и тяжелые проявления **гипопаратиреоза** - недостаток паратгормона, ведет к снижению в крови Са ниже 7-8 мг% - развивается **тетания** - приступ тетанических судорог, которые могут привести к гибели.

Это может быть при случайном удалении паращитовидных желез во время операции. **Гиперпаратиреоз** - увеличение выработки паратгормона ведет к обеднению костей Са → явления остеопороза. Костная ткань заменяется фиброзной и становится мягкой, скелет изгибается, не выдерживает веса.

Влияние гипоталамуса на эндокринные железы осуществляется через **гипофиз** - гипофизарный путь и парагипофизарный - минуя гипофиз.

1. **Гипофизарный путь** включает образование в гипоталамусе так называемых рилизинг-факторов (англ. release освободить). Рилизинг-гормоны имеют полипептидное строение. Они опускаются по

1) аксонам нервных клеток гипоталамоцитов, а затем через

2) капиллярную систему срединного возвышения и

3) венозные сосуды ножки гипофиза попадают в **аденогипофиз** в котором 1) стимулируют и 2) облегчают выход в кровь тропных гормонов АКТГ, СТГ, ТТГ, паратиреотропного и гонадотропного гормонов. Усиление или уменьшение образования в гипоталамусе того или иного стимулирующего фактора ведет к избытку или недостатку соответствующего гормона и **гипер-** или **гипофункции** соответствующей эндокринной железы.

2. **Парагипофизарный путь** осуществляется непосредственным влиянием ЦНС на железы внутренней секреции по нервным проводникам. Эти прямые нервные влияния проявляются

1) в стимуляции секреции (sympathicus → адреналин → усиление образования инсулина - тропный эффект) и

2) регуляции кровоснабжения - например, наиболее частой причиной сахарного диабета является спазм артериол и гипоксия инсулярного аппарата в результате стойкого возбуждения симпатической нервной системы.

3) влияние на трофику эндокринных желез - в 80% причиной тиреотоксикоза является психическая травма.

Ножка гипофиза состоит из нервных отростков гипоталамоцитов, которые спускаются от **супраоптических** и **супралатеральных ядер** гипоталамуса, образуя **гипоталамо-гипофизарный тракт** т.о ножка гипофиза является как бы прямым продолжением самого гипоталамуса. Кроме того, передняя доля гипофиза связана с гипоталамусом *единой сетью кровеносных сосудов* →

а) сосуды, идущие к гипоталамусу продолжают и спускаются в гипофиз, где распадаются на капилляры и образуют синусы,

б) в верхне-гипофизарную артерию вливается кровь от гипоталамуса,

в) в свою очередь венозная кровь от гипоталамуса также проходит через гипофиз. Такая двойная система распределения артериальной и венозной крови называется портальной и имеет место в печени. Тесная функциональная взаимосвязь между гипоталамусом и гипофизом основана на 1) гормонообразовательной и 2) нейросекреторной функциях. Механизмы нейросекреторной функции: рилизинг-факторы. В настоящее время их выделено до 10 видов, они облегчают образование и выход в кровь гормонов из различных отделов гипофиза. Рилизинг-факторами задней доли гипофиза являются биологически активные вещества: **вазопрессин** и **окситоцин**. Они образуются в супраоптических ядрах гипоталамуса и по ножке стекают в заднюю долю гипофиза. Пока не изучено, подвергаются ли они каким-либо превращениям или просто депонируются в гипофизе.

Нейрогормоны гипофиза в свою очередь действуют на клетки гипоталамуса через ликвор желудочков, в который они попадают из крови и лимфы. Все эти механизмы называются **гипоталамо-гипофизарной** или **диэнцефальной системой**. В нее входит: гипоталамус, ножка гипофиза, аденогипофиз, спинномозговой ликвор.

Как Вам известно, из курса анатомии, гипоталамус - это небольшой участок в среднем мозге величиной с фалангу мизинца. Состоит из ряда ядер, в которых осуществляется 1) интеграция и 2) координация: а) симпатической (в задних ядрах) и б) парасимпатической (в передних) регуляции.

Тема «№31 «Патофизиология нервной системы. Гиперкинезы»

Нервная система осуществляет совокупность различных реакций, обеспечивающих оптимальный уровень жизнедеятельности, поддержание гомеостаза и адекватности взаимодействия организма с внешней средой. Нервная система обеспечивает стабилизацию физиологических констант, их перестройку на новый уровень, формирование новых видов двигательных и вегетативных реакций, в том числе предвосхищающих реакций (т.е. формирование ответа на основе условнорефлекторных временных связей). Вместе с эндокринной системой она обеспечивает протекание **адаптивных** реакций - от субклеточных до поведенческих. В основе деятельности нервной системы лежат 2 основных вида системных механизмов – **жесткие** (фиксированные) и **гибкие** (нефиксированные). Жесткие механизмы генетически закреплены в процессе эволюции и осуществляют регуляцию постоянных процессов – например, метаболических, восприятие и переработку текущей информации, обеспечение вдоха и выдоха на основе генетической программы. Гибкие механизмы обеспечивают достижение организмом сиюминутных целей, после чего перестают функционировать: они осуществляются временно создающимися нейронными ансамблями. Ведущим принципом объединения является доминанта, обеспечивающая синхронизацию

работы этих структур. Реализуется деятельность НС посредством эфферентных влияний на исполнительные органы, работа которых обеспечивает изменение регулируемых параметров. Различают 3 вида таких влияний: **пусковые** - вызывающие активную деятельность регулируемой структуры или прекращающие ее (секреция, сокращение мышц), **адаптационные** - влияющие на силу реакции и соотношение отдельных ее компонентов в процессе осуществления функции и так называемые **влияния готовности** (формируют уровень готовности регулируемой структуры ответить на пусковые и адаптационные влияния).

Нарушения деятельности НС могут быть при любом патологическом процессе:

1. гипоксия,
2. гипогликемия,
3. витаминное и пищевое голодание
4. механические травмы,
5. инфекции, интоксикации, воспалительные процессы,
6. нарушения кровообращения,
7. опухоли,
8. эндокринные нарушения,
9. эмоциональные напряжения, психические травмы,
10. наследственная патология

Клинические формы нарушения нервной системы:

I. Нарушение чувствительной функции НС. Чувствительность - это способность организма воспринимать различного рода раздражения, поступающие из окружающей или внутренней среды и отвечать на них дифференцированными формами реакций. В зависимости от места воздействия раздражителей различают: **поверхностную** (экстероцептивную) и **глубокую** (проприоцептивную). К поверхностной относятся:

- а) болевая,
- б) температурная - тепловая и холодовая,
- в) тактильная (чувство осязания),
- г) волосковая и
- д) чувство влажности.

К глубокой относят:

- а) мышечно-суставную,
- б) вибрационную,
- в) чувство давления и веса.

Отдельно выделяют более сложные виды чувствительности:

- а) локализационную,
- б) дискриминационную,
- в) двухмерно-пространственное чувство,
- г) стереогнозис и др.

Патология чувствительности может проявляться как **количественными**, так и **качественными** изменениями. К **количественным** относятся уменьшение интенсивности ощущения - т.е. понижение чувствительности - **гипестезия**, или полная ее утрата - **анестезия**. Соответственно виду чувствительности различают: **гипалгезию** и **аналгезию** (понижение или отсутствие болевой чувствительности), **термогипестезию** или **термоанестезию** - снижение или отсутствие температурной, тактильной или проприоцептивной чувствительности.

Повышение чувствительности, связанное со снижением порога восприятия того или иного раздражения, называется **истинной гиперестезией**.

К **качественным** расстройствам чувствительности относят извращение восприятия внешних раздражений, например возникновение ощущения боли при холодном или теплом раздражении, ощущение большей величины ощупываемого предмета - **макроестезия**, ощущение множества предметов вместо одного - **полиестезия**.

К расстройствам чувствительности, не связанным с каким-либо внешним воздействием относят **парестезии** - разнообразные, часто необычные, внешне не мотивированные ощущения - чувство бегания мурашек, онемение, одеревение определенных участков кожи.

Поражение задних корешков спинно-мозговых нервов вызывает нарушение чувствительности в соответствующих дерматомах - зонах кожи, имеющих форму пояса в области груди, живота или форму продольных полос на конечностях - корешковая гипестезия и анестезия.

II. Двигательная функция. При некоторых поражениях **экстрапирамидной** системы (полосатое тело (*corpus striatum*), бледный шар (*globus pallidus*)) развивается **гипокинезия** - симптом двигательных расстройств, выражающийся в понижении двигательной активности и скорости движения вплоть до акинезии. Может быть **миастения** - мышечное бессилие - нервно-мышечное заболевание с мышечной слабостью и патологической утомляемостью.

В результате различных патологических процессов в НС, вызывающих нарушение структуры и функции двигательных анализаторов, развиваются **параличи (плегии, выпадение)** с отсутствием силы мышц и **парезы (ослабление)** со снижением силы мышц.

Различают **органические, функциональные** и **рефлекторные** параличи и парезы. По распространенности поражения выделяют **моноплегию** (монопаралич) мышц одной конечности и **диплегию** - двух конечностей. Среди диплегий различают **верхнюю** и **нижнюю** параплегию, когда парализованы мышцы обеих рук или ног. Паралич или парез мышц одной половины тела называется соответственно **гемиплегией** или **гемипарезом**.

По характеру тонуса пораженных мышц параличи и парезы могут быть:

- 1) **спастические**,
- 2) **вялые** и
- 3) **ригидные**.

В зависимости от уровня поражения двигательного анализатора параличи и парезы подразделяют на **центральные, периферические и экстрапирамидные**.

а) **Центральный** паралич или парез по характеру тонуса пораженных мышц обычно бывает **спастическим** и развивается в результате органического поражения центрального двигательного нейрона на любом участке корково-спинального(пирамидного) пути (в коре больших полушарий, внутренней капсуле, мозговом стволе, спинном мозге) - **пирамидный** паралич.

б) **Периферический** паралич или парез по характеру изменения тонуса пораженных мышц является **вялым**, наблюдается при поражении периферического двигательного нейрона и сопровождается атрофией мышц!

в) **Экстрапирамидный** паралич или парез наблюдается при поражении паллидо-нигральной системы и по характеру изменения тонуса мышц является **ригидным**. Он обусловлен влиянием этой системы на ретикулярную формацию и нарушением корково-подкорково-стволовых нейронных связей. Экстрапирамидный паралич и парез характеризуется отсутствием или снижением двигательной активности или инициативы. Развивается **гипокинезия** - снижение темпа движений, выпадение содружественных или автоматических движений, бедность движений, замедленность речи, наблюдается походка мелкими шажками и отсутствие сопутствующих движений руками. Мышечный тонус повышен и носит восковой характер (т.е. это тонические судороги) как следствие одновременного равномерного **повышения** тонуса сгибателей и разгибателей, пронаторов и супинаторов. Нередко может быть феномен "зубчатого колеса" - толчкообразное ритмическое сопротивление сгибаниям и разгибаниям и застывание конечности в приданном ей положении - **каталепсия**.

Каталепсия - это расстройство в двигательной сфере, выражающееся в длительном сохранении отдельными частями тела больного (голова, руки, ноги) приданного им положения. Больной может длительно удерживать сложные, неудобные позы. В основе каталепсии лежит изолированное выключение влияния КГМ при сохранении деятельности нижележащих отделов двигательного аппарата (в норме основное значение этой деятельности в уравнивании тела в пространстве, но она замаскирована произвольными движениями).

При поражении более древних образований ГМ возникают **тонические судороги**, связанные с повышением мышечного тонуса, например, **экстензоров** при **децеребрационной ригидности** после

перерезки ствола мозга по передней границе четверохолмия при одновременном расслаблении флексоров. У животного конечности вытягиваются, голова, шея и хвост поднимаются. Это следствие прерыва центральных путей от некоторых подкорковых образований к тормозящему отделу ретикулярной формации и освобождения тонических центров продолговатого и спинного мозга. **Мозжечок** также оказывает тормозящее действие на тонические центры - через ядра шатра и тормозящий отдел ретикулярной формации и поэтому удаление мозжечка ведет к усилению **децеребрационной ригидности**.

Гиперкинезы - избыточные, насильственные, произвольные движения, проявляющиеся сокращением мышц лица, туловища или конечностей и возникают чаще при поражении **экстрапирамидной системы**: полосатого тела, бледного шара обычно в сочетании с черным веществом среднего мозга (паллидо-нигральная система), **таламуса** и его связей, **субталамического ядра, зубчатого ядра мозжечка, красного ядра** и их связей (оливо-денто-рубальной системы).

Имеет значение нарушение функции обратной связи между корой и подкоркой. Значение коры ГМ в происхождении **гиперкинезов** выявляется при локальных судорожных подергиваниях, возникающих при раздражении двигательной зоны опухолью и т.п. при возникновении местных корковых судорог при "Кожевниковской эпилепсии" (постоянные локализованные судороги, переходящие в эпилептический приступ). При нарушении **афферентной** корковой иннервации одного полушария (поражение таламо-кортикальных связей) возникает **гемихорея**.

В патогенезе **гиперкинезов** необходимо учитывать **образование доминанты** в подкорковых отделах ГМ, а также **выключение регулирующей роли КГМ**. В появлении и усилении гиперкинезов при волнениях, стрессе, эмоциях большую роль играет **таламус**. Ретикулярная формация может способствовать развитию и усилению гиперкинезов, а также их торможению. Гиперкинезы **экстрапирамидного** происхождения отличаются разнообразными клиническими проявлениями, нередко вычурностью, неестественностью в сочетании с изменением мышечного тонуса (снижением или повышением по пластическому типу) - чередование сокращений флексоров и экстензоров.

Виды:

Тремор (дрожжание) может быть постоянный или пароксизмальный, ритмичный или неритмичный, распространенный (охватывает все тело) или локализованный (охватывает отдельные части тела).

Миоклонии - разбросанные, беспорядочные, быстрые и неритмичные клонические сокращения мышц. **Тики** - гиперкинезы миоклонического типа - проявляются разнообразно: подергивание мимических мышц, жестикуляция или быстрое вздрагивание.

Хорея (хореический гиперкинез) - быстрые, разбросанные, неритмичные разнообразные движения мышечных групп конечностей, лица. Усиливается при волнении, уменьшается в покое и прекращается во сне.

Атетоз проявляется медленными, червеобразными, непрерывными тоническими движениями (спазмом) пальцев, кисти, стопы, мышц лица и может быть односторонним и двусторонним.

Хореоатетоз - сочетание атетоидных и хореических движений.

Итак, это все были тонические и клонические, общие и местные судороги в связи с поражением высших этажей - *коры* и *подкорки*.

И кроме того, может быть общий судорожный *эпилептический* приступ с обязательной потерей сознания (но интеллект у больных не страдает - Достоевский, Ван Гог).

III. Вегетативные функции НС.

Симпатический отдел вегетативной НС обеспечивает *энерготропное* действие:

1. усиливая распад гликогена,
2. усиливая липолиз,
3. усиливая белковый, водный и минеральный обмен,
4. усиливая выработку АТФ,
5. усиливая выработку тироксина,
6. активирует протеолитические ферменты,
7. повышает тонус КГМ и анализаторов через ретикулярную формацию,
8. регулирует (улучшает) кровоснабжение,
9. снижает перистальтику и мочеотделение.

Парасимпатический отдел оказывает *трофотропное* действие через вагусный эффект:

1. увеличивает выработку ацетилхолина,
2. увеличивает выработку инсулина (накопление гликогена),
3. усиление синтеза белка,
4. усиление отложения жира,
5. усиление секреции НС1 - ночная система отдыха, восстановления.

Могут быть вегетососудистые дистонии (повышение или снижение АД).

IV. Трофическая функция НС - связана прежде всего с регуляцией:

- 1) специфической деятельности органов и тканей - мышц, желез и т.д.;
- 2) кровоснабжения органов и тканей и
- 3) трофики тонкой регуляции обмена веществ.

Трофикой занимались И.П. Павлов, А.Д. Сперанский - дистрофии при перерезке седалищного нерва → возникают язвы конечностей, и центральные - стеклянный шарик в области гипоталамуса → расстройство трофики тканей вплоть до распада до костей - *нома* -

дистрофии из-за гибели и распада нервных клеток и нарушения метаболизма тканей.

V. Эмоциональная деятельность. Эмоции - субъективное состояние, возникающее в ответ на воздействие внешних или внутренних раздражителей, которое проявляется в форме непосредственных переживаний (удовольствия или неудовольствия, страха, радости, гнева и т.д.). Эмоции возникают за счет первичной активации специализированных **эмоциогенных** структур мозга. Биологическое значение эмоций определяется их оценочной функцией, организм стремится заблаговременно и быстро реагировать на изменения окружающей среды, мобилизовать энергетические ресурсы. Изменения эмоциональной деятельности может быть в двух формах:

1) обеднение, снижение до полной эмоциональной тупости - *жизнь ровная, все до лампочки* или

2) избыточной эмоциональности - часто при неврозах - *взрывчатость и мощные проявления - аффекты*: гнев и т.п.

VI. Нарушение сна. Сон - состояние мозга и всего организма, имеющее отличные от бодрствования специфические качественные особенности деятельности ЦНС и соматической сферы, которые характеризуются торможением активного взаимодействия организма с окружающей средой и неполным прекращением сознаваемой психической деятельности:

1. Может быть **уменьшение длительности** сна вплоть до бессоницы или **удлинение** - гиперсомния вплоть до *летаргии* (20 лет сна после сильного эмоционального потрясения и затем быстрое старение - биологические часы - старение за считанные дни).

2. **Нарушение фаз сна.** Выделяют 2 фазы: Медленного (ФМС 75 %) и быстрого сна (ФБС 25 %). ФМС разделяется на 4 стадии:

а) дремота,

б) сон средней глубины - амплитуда фоновой ритмики растет, а частота уменьшается - ритм "сонных веретен",

в) появление медленной ритмики в дельта-диапазоне с "сонными веретенами" и

г) поведенчески наиболее глубокий сон.

ФБС - максимально важна, переработка информации. На ЭЭГ низкоамплитудная ритмика с пилообразными разрядами и на электроокулограмме - быстрые движения глаз - сон со сновидениями, переворотами во сне. При патологии ФБС укорачивается вплоть до неспособности видеть сны.

3. **Нарушения структуры сна** - трудность засыпания, прерывистость при неврозах, трудность просыпания, затуманенность.

4. **Недостаточно глубокий сон** (5 степеней).

VII. Нарушения поведения. Поведение - совокупность действий индивида в процессе его взаимоотношений с окружающей средой. У больных могут быть патологические стереотипные формы поведения - двигательные однообразные акты у психически больных людей - "как по кругу", при неврозах - навязчивые мысли, страхи, движения, эмоции. Более подробно об этом поговорим в следующей лекции.

VIII. Память - свойство живой материи, благодаря которому живые организмы, воспринимая воздействия извне, способны закреплять, сохранять и воспроизводить полученную информацию. Различают **видовую память** - обусловленную генетическими факторами данного вида, и **индивидуальную память**, приобретаемую каждым отдельным организмом в процессе его жизни. В зависимости от времени удержания информации выделяют **кратковременную** и **долговременную память**. Расстройства памяти: нарушения запоминания (**фиксации**), хранения (**ретенции**) и воспроизведения (**репродукции**). Количественные нарушения памяти - **амнезия** - невозможность воспроизведения прошлых навыков, **гипомнезия** - та или иная степень ослабления памяти (особенно при неврозах) и **гипермнезия** - наплыв воспоминаний и чрезмерное увеличение их числа.

IX. Сознание - высшая форма отражения действительности, характеризует духовную активность человека и способность идеального отображения объективной реальности. Различают полную и частичную утрату сознания. Особую группу составляют различные по своей психопатологической структуре **синдромы помраченного сознания**: *оглушение*, сумеречное помрачение сознания и др. Появляется *отрешенность* больного, *растерянность*, бессвязность мышления.

Механизмы нарушения деятельности нервной системы условно делят на **периферические, центральные и нейромедиаторные**.

I. Периферические механизмы:

а) изменение чувствительности нервных проводников - гипостезия вплоть до анестезии или гиперстезия, парестезия.

б) *выпадение соответствующей функции* - если эфферентной части - возникают парезы, параличи, афферентной части - анестезия, а при сохранении центральной и эфферентной частей - синдром деафферентации проявляется новыми чертами ткани:

1. монотонностью деятельности пораженного участка,
2. упрощением тканевой структуры участка - малодифференцированная, похожая на эмбриональную.

в) **резким повышением чувствительности к нейромедиаторным и гормональным воздействиям** - реакция до предела - *до потолка*.

Понятие "*деафферентация*" более узкое, чем денервация - подразумевает прекращение поступления в ЦНС сенсорных импульсаций

(слуховых, зрительных, экстеро-проприоцептивных и др.), что ведет к нарушению физиологических свойств нервных центров. Например, деафферентированная лапа собаки начинает двигаться в одном ритме с дыхательными движениями грудной клетки. В нормальных условиях **афферентная** импульсация, идущая к мотонейронам конечности, поддерживает циркуляцию импульсов по замкнутому кругу в пределах определенных сегментов спинного мозга (от конечности к мотонейронам и от них снова к конечности) и тормозит воздействие других функциональных систем.

II. Центральные механизмы связаны:

1. с органическими поражениями ЦНС - при ишемии мозга выпадает чувствительная функция (слепота, глухота) или двигательная - очаг повреждения в постцентральной извилине вызывает **моноанестезию** (или моногипестезию) как результат выпадения функции определенного центра.

2. **функциональные поражения:** в условиях тяжелой патологии, гипоксии, гипогликемии могут развиваться:

а) запредельное торможение с определенной фазностью ответа по этажам ЦНС (сохранение самих нервных клеток от гибели при истощении, но это может быть губельно для целого организма, как и эффект выпадения при неврозах);

б) Нарушение координационной связи между этажами НС - есть общий принцип - *чем позднее* развивались отделы и функции НС - *тем они сложнее и разветвленнее*, но соответственно и чувствительнее к патологическим воздействиям. Вышележащие структуры не дублируют, а более тонко регулируют в основном тормозным путем нижележащие отделы. При выключении или ослаблении регулирующего влияния КГМ происходит растормаживание подкорки, нарушение иерархии взаимоотношения этажей НС - при выключении высшего отдела нижележащий растормаживается, возникает усиленная хаотическая плохоуправляемая деятельность нижележащих структур: **спастический паралич** при нарушении корковой регуляции, **повышение пластического тонуса** при разобщении коры и гипоталамуса (центр пластического тонуса находится в зрительных буграх и в норме его тормозит КГМ, а *при ее* нарушении может быть спастический паралич). При перерезке ствола мозга ниже красных ядер возникает **децеребрационная ригидность** - растормаживание экстензоров (центр пластической ригидности находится в продолговатом мозге, а регулирующий его центр в подкорке и при децеребрации - **ригидность**, поэтому при гибели организма развиваются судороги).

У больных с нарушением кровоснабжения мозга (атеросклероз) снижаются тормозные процессы и растормаживается аппетит - прожорливость, болтливость (особенно на сексуальные темы), а у животных - инертность функций, утрированная реакция на боль.

в) патологическое возбуждение по механизму формирования патологического генератора возбуждения: патологическая доминанта и детерминанта. В основе их формирования лежит очаг возбуждения в ЦНС, направляющий целостную деятельность организма в данный момент и в данных условиях. Очаг характеризуется повышенной возбудимостью, стойкостью и застойностью, длительностью, иннерцией и подкрепляется неспецифическими раздражителями. При патологической доминанте очаг возбуждения захватывает центр, группу центров или нейронов и ведет к доминированию (+) патологической системы, вызывая вокруг себя торможение (-).

В механизмах полома функциональной системы огромное значение имеют: афферентный синтез (станция отправления) и программа действия (станция назначения). Учение о *детерминирующей станции отправления* создал **Г.Н.Крыжановский**. ДСО - это структура в НС, которая осуществляет усиленную функциональную посылку в верхние этажи и во многом обуславливает характер ответной реакции. Это генераторы импульсов, возникающие на базе релейных переключений в НС. Патологическая детерминанта замкнута в пределах одной системы, не влияет на другие, не требует подкрепления, но зона захвата этим возбуждением постепенно расширяется внутри данной системы нейронов (((+))) - формируется ДСО. Количество возбуждения в генераторе может быть увеличено за счет усиления раздражения или уменьшения тормозных влияний. Тормозные механизмы возникли более поздно и, соответственно, более ранимы при *гипоксии, гипогликемии, инфекциях*. В этом случае нарушается переход аммиака в глутамин → глутаминовую кислоту → ГАМК из-за снижения активности декарбоксилазы.

Группа нейронов самонаводит возбуждение и формируются нейропатологические синдромы:

1. с повторением действия - **локальные гиперкинезы**: хорей, атетоз, паркинсонизм - очаг в ядрах стриопаллидарной системы,
2. сложные нарушения движения - ротаторный синдром - при поражении вестибулярного аппарата животное перекачивается,
3. центральный болевой синдром (настолько мощный, что животное отгрызает себе лапу),
4. формируется патологическое стереотипное поведение - навязчивые идеи, страхи, движения.

г) В норме в ЦНС существует векторная передача возбуждения с преобладанием возбудительных медиаторов, а в остальные стороны возбуждение не передается в связи с блокадой тормозными медиаторами. Механизм патологической иррадиации возбуждения, в отличие от нормальной векторной деятельности, в патологии приводит к растеканию возбуждения по всем двигательным зонам коры и подкорки, что лежит в основе формирования общего судорожного приступа при эпилепсии.

III. Нейромедиаторный механизм нарушения связан с нарушением синаптической передачи между нейронами и при передаче на мышцы.

А. нейромедиатор может долго не разрушаться, например:

1) в синапсах **ацетилхолин** очень быстро разрушается холинэстеразой (а ее может быть очень мало либо она заблокирована нейропаралитическими ядами – боевыми отравляющими веществами (табун, зарин, заман) и в итоге отравления ацетилхолина - очень мощное возбуждение парасимпатической НС, может быть паралич дыхательного центра),

2) в симпатической НС - **норадреналин** (разрушается моноаминооксидазой),

3) в подкорковых ядрах - **дофамин** (разрушается глицином).

Б. может развиваться недостаточность возбудительного медиатора (например, недостаточность дофамина → снижение мышечного тонуса → гипокинезия, миастения). При недостаточности **тормозных медиаторов** (глицин, ГАМК) развивается картина генерализованного распространенного возбуждения при общем судорожном приступе.

В норме в ЦНС существует векторная передача возбуждения с преобладанием возбудительных медиаторов, а в остальные стороны возбуждение не передается в связи с блокадой тормозными медиаторами.

В. Как вариант патологии может быть нарушение равновесия между возбудительными и тормозными медиаторами.

Есть 5 методов воспроизведения экспериментальных гиперкинезов:

1) введение растормаживающих веществ (например, столбнячный токсин связывает глицин; а стрихнин блокирует глицин на постсинаптической мембране; пенициллин связывает ГАМК);

2) введение аналептиков - **камфоры**;

3) электротравма головного мозга в 100% судороги (деполяризация мембран);

4) физические факторы: **гипоксия, гипероксия, охлаждение, гипертермия**;

5) чрезвычайные **экстеро-** и **интерорецепторные** раздражения: звук, ритмичное частое мелькание света перед глазами, телевизионная "эпилепсия".

Патогенез судорожного приступа: формирование патологического генератора - при действии чрезвычайного раздражителя (тактильного, звук, свет) в соответствующем участке мозга формируется очаг возбуждения, который усиливается по мере действия раздражителя - т.е. формируется патологическая доминанта (застойное, инертное возбуждение, распространяющееся не только по вектору, но из-за слабости тормозных процессов возбуждение идет во все стороны, т.о. в процесс иррадиации возбуждения по комиссуральным и ассоциативным путям вовлекаются различные центры и **формируются дочерние**

доминантные **очаги** 1, 2, 3 и т.п. порядка. Постепенно в процесс вовлекается весь головной мозг! - на ЭЭГ **гиперсинхронный медленный изоритм** 3-8 имп/сек при 120-180мкв. Это возбуждение подчиняет себе всю нормальную полиритмичную деятельность. Возбуждение перемещается к **передней центральной** извилине и поступает к мышцам, вызывая их сокращение: **судороги клонические** при попеременном сокращении сгибателей и разгибателей и **тонические** при одновременном сокращении этих мышц. Идет **синхронизация** работы всех отделов в одном ритме $\wedge\wedge$. Грей Уолтер отметил совпадение ритма судорожного очага с ритмом двигательной активности медузы - т.н. **регрессия НС**, возврат к **примитивному уровню реагирования**. Т.о., стереотип судорожной готовности есть у каждого человека и *чем менее зрелая НС - тем выше судорожная готовность*.

До 18 лет - у более чем 90 %, а у стариков судорог нет.

У детей следует отметить возможные причины судорожного приступа: повышение температуры - фебрильные судороги, переиздание, грубый окрик, травма ЦНС, операции. ДСО может привести и к локальным судорогам, если ДСО локализуется в эффекторной части двигательного анализатора - в хвостатом ядре в оральной части → судороги лица и верхних конечностей - атетозы, в средней части - спазм мышц туловища – так называемые **торзионные спазмы**.

Прекращение судорожного приступа связано:

- 1) с истощением НС,
- 2) запредельным торможением,
- 3) повышением активности тормозных медиаторов,
- 4) сдвиги метаболических процессов при судорожном приступе снижают действие возбуждательных медиаторов - т.е. в самом приступе заложены механизмы его прекращения.

Патогенетическая терапия:

- 1) удаление патологического генератора хирургическим путем либо электрокоагуляция,
- 2) введение тормозных медиаторов (глицин, ГАМК),
- 3) фармакологическая коррекция возбуждения,
- 4) создание антисистемы к патологической доминанте - другой очаг возбуждения в мозжечке будет подавлять ДСО в стриопаллидарной системе (по аналогии флексор - экстензор).

Теория функциональных систем (П.К.Анохин. Биология и нейрофизиология условного рефлекса, 1968). У 5% населения имеются гиперкинезы и у 14 % - выраженная судорожная готовность. Организм постоянно стоит перед выбором наиболее целесообразного решения:

I. Афферентный синтез - когда из множества раздражителей отбирается нужное и формируется определенная волна нервной деятельности - **изоритм**.

II. Выбор цели, решения - группа нервных клеток начинает работать в изоритме → решение сугубо индивидуальное.

III. Программа действия - формируется доминанта:

а) в изоритме работают многие нервные центры, хотя определенная часть нервных центров продолжает работать в собственном ритме,

б) высокая возбудимость нервных клеток и центров,

в) возможность достаточно долго удерживать возникшее возбуждение,

г) способность к суммации раздражителей (даже неспецифических), которые усиливают первоначальное возбуждение,

д) векторная направленность возбуждения из доминантного очага к строго определенной группе мышц → действие.

IV. Акцептор действия сформирован не на конкретное движение, а в нем заложены параметры результатов будущего действия - идеальный образ итога действия. По мере осуществления действия от мышц постоянно поступает импульсация к акцептору и сличается практика с теорией - т.е. с акцептором. Если итог полностью совпал с акцептором - действие прекращается, если не совпадает - то акцептор посылает импульсы к мышцам, заставляя их исправлять действие. Одновременно из акцептора идут импульсы к программе - для корреляции правильности действия (*акцептор - опережающее, потребное будущее, загод*).

V. Действие. Само действие единственно видимое на глаз проявление активности функциональной системы. “Все многообразие мозговой деятельности сводится к мышечному сокращению, и только блеск и томность глаз никак не объяснимы” (И.М.Сеченов, Рефлексы головного мозга, 1863). Аfferентных рецепторов в 5 раз больше, чем эfferентных. Двигательные клетки анализатора движения разбросаны по всей КМГ, хотя преимущественно находятся в передней центральной извилине. Они обладают самым низким порогом возбуждения. От них идут пирамидные и экстрапирамидные пути: большие α -мотонейроны (пирамидный путь - произвольные движения), малые α -мотонейроны (экстрапирамидный - произвольн. движения), γ -мотонейроны - импульсы к проприорецепторам мышц, сухожилий, связок, а от них идет

VI. *Аfferентный чувствительный* путь через задние рога спинного мозга, неся информацию к γ -мотонейронам о состоянии мышц - обратная аfferентация.

Т.о. система называется ***функциональной, саморегулирующейся, замкнутой*** потому, что создается лишь на осуществление конкретного действия, после завершения которого распадается. Замкнутость - осуществление реакции не по рефлекторной дуге, а по кольцу.

В механизмах лома функциональной системы огромное значение имеют: аfferентный синтез (станция отправления) и программа действия (станция назначения). Учение о ***детерминирующей станции отправления*** создал Г.Н.Крыжановский. ДСО - это структура в НС, которая осуществляет усиленную функциональную посылку в верхние этажи и во многом обуславливает характер ответной реакции. Это

генераторы импульсов, возникающие на базе релейных переключений в НС. Количество возбуждения в генераторе может быть увеличено за счет усиления раздражения или уменьшения тормозных влияний. Тормозные механизмы возникли более поздно и, соответственно, более ранимы при *гипоксии, гипогликемии, инфекциях*. В этом случае нарушается переход аммиака в глютамин → глютаминую кислоту → ГАМК из-за снижения активности декарбоксилазы.

Тема №32 «Патофизиология неврозов»

Невроз - хроническое нарушение высшей нервной деятельности, вызванное психоэмоциональным перенапряжением и проявляющееся нарушениями интегральной деятельности мозга - поведения, сна, эмоциональной сферы и сомато-вегетативной деятельности. Это психогенное заболевание, возникающее на фоне особенностей личности и недостаточности психической защиты с формированием невротического конфликта. Невроз охватывает все сферы деятельности организма, это чрезвычайно универсальное явление.

Актуальность этой проблемы связана с непрерывным ростом числа больных людей - за последние 70 лет частота неврозов возросла в 25 раз!!!

Психогенным фактором во всех случаях являются внешние или внутренние конфликты, действие психотравмирующих обстоятельств или массивное перенапряжение эмоциональной или интеллектуальной сфер психики.

Наряду с экзогенными факторами (трудные задачи, конфликтные ситуации) в развитии патологических состояний ВНД *важную роль* играют также и *эндокринные факторы*, среди которых на первый план выступают *эндокринновегетативные влияния*. Среди эндокринных факторов особое место занимают половые гормоны. Связь нервных расстройств с нарушением половых функций была известна еще в глубокой древности.

Классификация неврозов. Истинные или психогенные, большие неврозы: неврастения, истерия и невроз навязчивых состояний. Невроз - болезнь целого организма, что находит отклик в нарушении деятельности различных систем организма. Невроз маскируется под разнообразные соматические болезни: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда. Многие больные (до 90%) имеют неврологический компонент и его необходимо обязательно лечить. От неврозов необходимо отличать неврозоподобные состояния, которые при сходной с неврозами клинической картине имеют органические поражения НС, а не психоэмоциональное перенапряжение. Например эндокринные нарушения - гипер- или гипотиреоз влияют на вегетатику, или гипертоническая болезнь, или пептическая язва.

И еще **психозы** - тоже неврозы, но при неврозе больной критически оценивает себя, знает, что он болен и может преувеличивать свою болезнь, то при психозе больной все отрицает.

Этиология неврозов. Исторически сложились 2 направления в изучении неврозов:

1) **физиологическое** - исследование ВНД физиологическими приемами (И.П.Павлов) и

2) **психофизиологическое изучение** - Зигмунд Фрейд.

Современная психиатрия рассматривает невроз как следствие психогенного конфликта. В настоящее время ни в клинике, ни в эксперименте нет еще полной ясности, с чего начинается невроз, какие конкретные церебральные механизмы нарушаются раньше и какие позднее; каково удельное значение отдельных структур в этой патологии. Правда, благодаря блестящим работам И.П.Павлова и его школы еще в двадцатых годах было установлено, что невроз - это срыв ВНД вследствие перенапряжения нервных процессов или их подвижности с нарушением межцентральных корково-подкорковых отношений, отражением которых на периферии являются различные вегетативно-висцеральные расстройства.

Среди причин неврозов выделяют 3 группы - биологические, психологические и социальные. К биологическим относятся наследственность и конституция, беременность и роды, пол, возраст, перенесенные заболевания. К психологическим факторам относят преморбидные особенности личности, психические травмы детского возраста, психотравмирующие ситуации. А родительская семья, особенности сексуального воспитания и семейное положение, образование, профессия, трудовая деятельность рассматриваются в группе социальных факторов. Однако правильнее их рассматривать как факторы предрасполагающие, способствующие реализации этиологического фактора, каким и является психическая травма. Опыт изучения неврозов выявляет значение **двухэтапной** психической травматизации. У подавляющего большинства обследованных больных были "**детские психогении**" - неполная семья, конфликтные отношения родителей, потеря значимых объектов, нарушение эмоционального контакта с одним или обоими родителями, аморальное поведение родителей. И у части больных на этом фоне возникали характерные для детей формы невротического реагирования; энурез, логоневроз, тикозные гиперкинезы. У других видимые невротические расстройства отсутствовали. Затем возникали **актуальные психогении**, носившие характер "второго удара". По-видимому, существует определенный фактор, который определяет индивидуальную реакцию на казалось бы однозначные внешнесредовые ситуации. Этим фактором является значимость для индивидуума психогенного воздействия.

Вопросы патогенеза неврозов. На фоне взаимодействия психической травмы и особенностей структуры личности формируется *ключевое звено*

патогенеза - невротический конфликт. Формирование, а в дальнейшем и разрешение конфликта тесно связано с состоянием защитных механизмов личности. Существующие *вне сферы сознания установки* играют роль в выборе поведения. Наличие *подвижных, быстро приспособляемых* к меняющимся условиям среды *установок* является фактором, *противодействующим* возникновению *невроза* или *способствующим успешному разрешению невротического конфликта.* Исследование сна показало его защитное психологическое значение. Кроме того, огромную роль играют **нейрофизиологические, нейрохимические, психофизиологические и морфологические аспекты.** Формирование неврозов связано с типом ВНД.

По Павлову выделяют 4 типа ВНД на основе силы, подвижности и уравновешенности основных нервных процессов (возбуждения, торможения, подвижности).



Что же такое тип ВНД? Это совокупность врожденных и приобретенных свойств НС, определяющих характер взаимодействия организма с окружающей средой, находящий свое отражение во всех функциях организма. При этом удельное значение врожденного и приобретенного в фенотипе может меняться в зависимости от условий взаимодействия организма со средой. В обычных условиях в поведении человека и животного доминируют индивидуальный опыт, привычки, приобретенные навыки. Однако когда организм попадает в необычные - **экстремальные** - условия, то на первый план в его поведении выступают преимущественно врожденные механизмы нервной деятельности.

Виды неврозов:

Неврастения - бессилие, нервное истощение - самый распространенный невроз, основным проявлением которого является состояние раздражительной слабости, повышенная истощаемость и замедленность восстановления психических процессов.

В начале заболевания (гиперстенической стадии) периодически возникают колебания настроения, общая гиперестезия, повышенная раздражительность. При этом даже незначительные раздражители: громкий разговор, скрип двери и т.п. выводят больного из равновесия - он не может сдержать себя, повышает голос. Больные жалуются на трудность засыпания, вегетодистонии - повышенную потливость, сердцебиения, головные боли. Эти расстройства исчезают при лечении.

Вторая (промежуточная) стадия проявляется более стойким состоянием раздражительной слабости, повышенной эмоциональной возбудимости, несдержанностью, непереносимостью ожидания на фоне

повышенной психической истощаемости, ослабления активного внимания, быстрым переходом к чувству усталости, нередко со слезами. Затрудненное засыпание может сопровождаться тревожным ожиданием бессонницы; характерен поверхностный сон с тревожными сновидениями, после которого больной чувствует себя невыспавшимся. Характерны вегетативные расстройства - жалобы на сердце, кишечник как на органическую патологию. Третья стадия (гипостеническая), которой свойственны резкая истощаемость, вялость, адинамия, апатия.

В начальной стадии неврастения преобладает слабость внутреннего торможения, во второй - процесс возбуждения начинает ослабевать и становится патологически лабильным с быстрой истощаемостью и в третьей стадии развивается слабость обоих нервных процессов с преобладанием запредельного торможения. По мнению И.П.Павлова, к неврастению склонны лица со слабым типом нервной системы.

Истерия - разновидность психогений, возникающая в связи с психотравмирующей обстановкой у лиц с истерическим складом характера и у здоровых ранее лиц в тяжелых экстремальных условиях. Чаще появляется в молодом возрасте, преимущественно у женщин. Выражается в многочисленных функциональных расстройствах, внешне напоминающих самые различные болезни, за что получила название "**хамелеон**" ,"**великая симулянтка**". Особенность больных с истерией - *стремление любым путем привлечь к себе внимание окружающих и очень большая внушаемость и самовнушаемость.*

Симптоматику истерии условно можно подразделить на двигательные, сенсорные, вегетативные и психические расстройства. Двигательные - выражаются в виде истерических припадков, парезов, мышечных контрактур, различных нарушений походки, заикания. Истерический припадок возникает в чем-либо присутствии, проявляется падением, обычно неопасным в виде медленного опускания с разнообразными движениями, криками, своеобразными позами с характерной мимикой, но сознание не теряют. Припадок может быть прерван внешним воздействием и нередко переходит в плач, состояние разбитости, усталости и реже в сон.

Истерические сенсорные расстройства могут проявляться снижением чувствительности до полной анестезии на тактильные, температурные, болевые раздражители либо гиперестезиями на те же реагенты.

Вегетативно-висцеральные расстройства очень многообразны; может быть чувство сжатия гортани - комок в горле, ощущение нехватки воздуха (напоминающее бронхиальную астму), ощущение непроходимости пищевода, задержка мочеиспускания, запоры. Возможны парезы кишечника, напоминающие кишечную непроходимость. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, симулирующие стенокардию или инфаркт миокарда. Возможны истерические обмороки и т.п.

Со стороны психики более типичны **психогенные амнезии**, тотальные или частичные. Истерические галлюцинации - очень яркие, образные, красочные. Возможны бредоподобные фантазии.

Симптоматику истерии И.П.Павлов объяснял характерным превалированием подкорковой деятельности над корковой и первой сигнальной системы над второй.

Навязчивые состояния - мысли, сомнения, действия, страхи, движения, возникающие независимо и вопреки желанию больного, притом непреодолимо. Больные относятся к ним критически, понимают их бессмысленность и болезненный характер, но освободиться не могут.

Навязчивые страхи (фобии) встречаются очень часто и в самой разнообразной форме. Наиболее распространенные из них следующие:

Агорафобия - страх открытого пространства.

Акрофобия - страх высоты.

Дисморфофобия - страх уродства.

Клаустрофобия - страх замкнутых пространств, закрытых помещений.

Нозофобия - страх заболеть какой-нибудь тяжелой болезнью. Сюда относится **акарофобия** (страх чесотки), **бактериофобия**, **канцерофобия**.

Танатофобия - страх смерти, **тафефобия** - страх быть заживо погребенным. В группе навязчивых страхов могут быть выделены особо навязчивые опасения - **невозможности** совершения какого-либо **обычного жизненного или профессионального акта**. Певица боится, что не споеет хорошо известную арию и отказывается от выступления. При навязчивых **воспоминаниях** в сознании больного мучительно вновь и вновь возникает образное воспоминание о каком-то неприятном, порочащем его событии. В н-х - синдромы:

1. астенический - слабость нервной деятельности;
2. истерический - эмоциональная несдержанность;
3. депрессивный - угнетение, боязнь;
4. фобический - страх, опасения;
5. ипохондрический - жалобы на деятельность внутренних органов.

Экспериментальные модели неврозов (с 1921 г.И.П.Павлов):

1) У животных вырабатывают возбуждающие и тормозные пищевые рефлексы (+) в круге - пища, эллипс с (-) - дифференцировочный образ без пищи, формируется активное внутренне торможение и при соотношении осей эллипса 7:8 животное не различает его от круга - возникает бурная реакция - лай, беспокойство и на несколько месяцев нарушаются условные рефлексы в связи со срывом ВНД - **невроз**.

2) Перенапряжение силы нервных процессов (возбуждения) при действии сверхсильных раздражителей, большого числа раздражителей.

3) Перенапряжение активного тормозного процесса при **удлинении действия** тормозного раздражителя с 30 сек до 10 мин.

4) Перенапряжение подвижности нервных процессов - "сшибка" - столкновение разнородных рефлексов (+) и (-). Звонок №1 (-) без еды и через 5 минут звонок №2 (+) - еда. Если между звонками пауза 5 мин - все нормально, но если звонки следуют друг за другом - сталкиваются процессы возбуждения и торможения - основной прием получения неврозов.

Позднее Павлов разработал 3 модели неврозов, адекватных человеческим:

5) Столкновение биологически противоположной деятельности "сшибка" вырабатывают условный пищевой рефлекс на раздражение кожи слабым электрическим током и затем увеличивают силу тока - **боль и пища**.

6) Переделка динамического стереотипа условнорефлекторной деятельности - группа раздражителей различного знака друг за другом следуют в одинаковом порядке и с одинаковыми интервалами в 5 мин (Метроном):

М 120 (+),

М 60 (-),

свет (+),

звук №1 (+),

звук №2 (-),

будильник (+),

но при смене порядка подачи раздражителя или изменении времени подачи его легко возникает невроз. Деятельность человека всегда стереотипна, это проще и у большинства людей переделка жизненного стереотипа вызывает невроз.

7) Информационные неврозы - от обилия жизненно важной информации при недостатке времени на ее полноценную переработку: вырабатывают 4 сложных стереотипа условнорефлекторной деятельности у животных в камере 1 2 и по окончании соответствующего последнего сигнала животное 4 3 получает пищу в определенной кормушке из 4-х. Если промежутки времени между стереотипами большие - несколько часов - животное бежит точно к нужной кормушке, но при сближении времени стереотипов происходит срыв, ошибки, взрыв эмоций. Человек получает очень много жизненной информации и не успевает переработать ее → невроз в связи со срывом ВНД.

8) Даже фиксация животных в течение полугода в станке вызывала нарушения условнорефлекторной деятельности - ведь изымалось движение.

Оказалось, что возникновение неврозов зависит от типа ВНД. Для слабого типа нервной деятельности любое перенапряжение вызывает невроз. У безудержного нужно перенапрягать тормозные процессы (круг/эллипс), у инертного – нужно перенапрягать подвижность (сшибка), у уравновешенного получить невроз гораздо сложнее. И.П.Павлов считал неврозы следствием перенапряжения и срыва ВНД.

Так молодая семья живет вместе со свекровью и длительное время молодая жена не реагирует на замечания свекрови и все нормально. Но через несколько лет *по пустяку взрыв эмоций* - истерический невроз из-за многолетнего активного центрального торможения (опыт физиологического понимания).

И это особенно важно для стариков - переезд на новую квартиру, выход на пенсию - ломка стереотипа.

Патогенез экспериментальных неврозов. Клиническая картина почти всех форм неврозов включает в себя, как правило, нарушение сна, вегетативно-висцеральные, преимущественно сердечно-сосудистые, расстройства. Это, естественно, направляет внимание исследователей, пытающихся найти локальный адрес невротических нарушений, к структурам лимбического или так называемого висцерального мозга, и прежде всего к *эмоциогенным отделам гиппокампа, corpus amygdaloideum, гипоталамуса*. В последнее время все чаще встречаются указания на важную роль в патогенезе неврозов структур *лимбико-ретикулярного комплекса*, с которым связана основная симптоматика болезни. Кроме того, общепризнано, что для развития невроза, помимо стресса, должна быть еще и генетически или прижизненно обусловленная предрасположенность. В связи с этим научно-техническую революцию с ее "информационными перегрузками" и пр. следует рассматривать не как причину, а как условия, астенизирующие нервную систему и тем самым предрасполагающие к развитию неврозов.

Нарушения условнорефлекторной деятельности после невротизирующих воздействий были во всех случаях у всех животных, но выразились они поразному: в виде увеличения латентных периодов и нарушения силовых отношений рефлексов с развитием фазовых состояний (уравнительная, парадоксальная, ультрапарадоксальная), снижения или выпадения условных рефлексов и т.п. Четко выявлялась зависимость характера нарушений условнорефлекторной деятельности от *типологических особенностей нервной системы*. Нарушения эти были длительными и носили, особенно в начале болезни, волнообразный характер: периодическое улучшение без всякой видимой причины вновь сменялось ухудшением. Эти волнообразные изменения состояния ВНД ученые предлагают рассматривать не как проявление начинающейся болезни, а скорее как мобилизацию защитных сил организма. Изменения со стороны вегетативных функций наблюдались у всех животных и проявлялись по-разному у представителей разных типов ВНД.

Со стороны эндокринной системы было показано, что введение гидрокортизона в среднетерапевтических дозах у собак сильного типа НС повышает условные рефлексы, улучшает дифференцировку, тогда как у собак слабого типа эти дозы ухудшают условнорефлекторную деятельность, снижая условные и безусловные рефлексы. *Хроническое применение кортизона* (как и АКТГ) приводит к длительным нарушениям

ВНД у животных и после прекращения введения препаратов. Эти гормоны рассматриваются как *непременные компоненты стрессовых реакций*, они "запускаются" под влиянием адреналина, выделяемого при любых стрессовых ситуациях. Как правило, введение малых доз гормонов: *тиреотропного, АКТГ, кортизона, половых гормонов, адреналина* - оказывает *стимулирующее действие на ВНД, а высокие дозы гормонов угнетают ее, нарушая условнорефлекторную деятельность*.

На ЭКГ у собак при экспериментальном неврозе наряду с увеличением ЧСС регистрировалась экстрасистолия, сглаженность или даже выпадение зубца Р, увеличение или двухфазность зубца Т, увеличение зубца R.

На ЭЭГ *усиление тета - и альфа-частот во всех структурах*.

Вообще факторами, способствующими повышению мозгового кровотока при эмоциональном стрессе и усилению вегетативных реакций, могут быть *катехоламины*, выделяемые катехоламинергическими системами и надпочечниками. Известно, что с повышением артериального давления *гематоэнцефалический барьер* становится *проницаемым для катехоламинов*, которые увеличивают скорость метаболических процессов и мозговой ткани и повышают локальный мозговой кровоток (ЛМК). При невротических нарушениях, вызванных длительными стрессовыми воздействиями, происходит истощение катехоламинергических систем, что может привести к снижению интенсивности метаболических процессов и снижению ЛМК. Отмечены нарушения всех фаз сна - укорочение продолжительности глубоких фаз сна, увеличено число пробуждений - его дефектность и функциональная неполноценность. Были выявлены нейромедиаторные нарушения, были сосудистые и глионейрональные нарушения, указывающие на развитие в ЦНС *гипоксии*. Было выявлено снижение скорости локального кровотока в 2-3 раза.

Психопатологическое направление (основоположник Зигмунд Фрейд) - в основе неврозов лежит нарушение *бессознательной психической деятельности* человека - **инстинкты**: любовь и агрессия. Фрейд выделил 3 уровня: бессознательный, подсознательный и уровень сознания. Фрейд считал источником неврозов подавление бессознательной деятельности, т.к. *у человека она постоянно сдерживается уровнем сознания*. Воспитание людей - это постоянное ограничение инстинкта и это (по Фрейду) *ведет к неврозам*. Инстинкт не может исчезнуть, и когда его подавляют - то он проявится искаженным - в виде невроза (по Павлову - "сшибка"). Фрейд предложил способ психоанализа:

- 1) анализ поведения;
- 2) анализ ошибочных действий человека;
- 3) свободное изложение мыслей, которые приходят в голову, когда человека о чем-либо спрашивают - метод свободных ассоциаций. Больного нужно очистить от переживаний, навязчивых мыслей.

Итак, причина невроза - хронический психоэмоциональный стресс, связанный с перенапряжением ВНД - смыкание *физиологического и психоэмоционального* направления.

Схема патогенеза неврозов: психоэмоциональный стресс → стимуляция мозговой деятельности; стрессорные реакции → нарушение интегративной деятельности (**дезинтеграция** нервной деятельности, нарушения поведения и сна) → нарушения вегетативной нервной деятельности, нейромедиаторной активности, эндокринной системы (симпатоадреналовые сдвиги, увеличение выработки дофамина, ваготонии, инсулярные сдвиги) → нарушения метаболизма микроструктур и микроциркуляции → нарушения деятельности внутренних органов и соматической сферы. Формируется порочный круг – гипоксия мозга стимулирует психоэмоциональный стресс и стимулирует деятельность мозга.

У детей неврозы характеризуются малой очерченностью, стертой, большой изменчивостью клинических признаков. Отсутствуют классические формы, кроме истерических и фобических; преобладает двигательная расторможенность. Отсутствуют отчетливые жалобы со стороны ребенка и обилие их от окружающих. Есть основной симптом или синдром, определяющий особенности болезни (так называемый моносимптоматический невроз); изменение поведения и снижение успеваемости.

Неврозы у детей характеризуются наличием отчетливых предрасполагающих факторов, способствующих возникновению невроза, благоприятным течением и прогнозом. Они имеют следующие особенности: чем меньше возраст ребенка, тем меньшая дифференциация невроза, тем чаще его картина представлена преходящими невротическими реакциями. С возрастом картина невроза становится все более типичной, клинически более очерченной. Эмоциональные переживания ребенка фиксируются на деятельности внутренних органов и систем. Детям свойственна также большая фиксация на конфликтной ситуации, что легко приводит к возникновению страха, например: страха темноты, одиночества, расстройства аппетита.

В преклонном возрасте имеет место та же картина невроза, что и в детстве, однако с противоположной динамикой.

Профилактика неврозов:

- 1) прекращение хронического действия стрессора - *все перемелется;*
- 2) наличие высоких целей в жизни и реальных возможностей для их достижения;
- 3) создание философии жизни - *все умрем - радуйся, пока живешь;*
- 4) сделай так, чтобы ближний полюбил тебя как себя самого.

Тема №33 «Патофизиология обмена веществ»

Нарушения обмена веществ лежат в основе всех функциональных и органических повреждений органов и тканей, ведущих к возникновению болезни. Вместе с тем, патология обмена веществ может усугублять течение основной болезни, выступая как осложняющий фактор.

Одной из наиболее частых причин общих нарушений белкового обмена является количественная или качественная белковая недостаточность первичного (экзогенного) происхождения. Она может быть обусловлена:

1. нарушением расщепления и всасывания белков в ЖКТ;
2. замедлением поступления аминокислот в органы и ткани;
3. нарушением биосинтеза белка;
4. нарушением межуточного обмена аминокислот;
5. изменением скорости распада белка;
6. патологией образования конечных продуктов белкового обмена.

Нарушения расщепления и всасывания белков. В пищеварительном тракте белки расщепляются под влиянием протеолитических ферментов. При этом, с одной стороны, белковые вещества и другие азотистые соединения, теряют свои специфические особенности.

Основные причины недостаточного расщепления белков - количественное уменьшение секреции соляной кислоты и ферментов, снижение активности протеолитических ферментов (пепсина, трипсина, химотрипсина) и связанное с этим недостаточное образование аминокислот, уменьшение времени их воздействия (ускорение перистальтики).

Помимо общих проявлений нарушения аминокислотного обмена могут быть специфические нарушения, связанные с отсутствием конкретной аминокислоты. Так, недостаток лизина (особенно в развивающемся организме) задерживает рост и общее развитие, понижает содержание в крови гемоглобина и эритроцитов. При недостатке в организме триптофана возникает гипохромная анемия. Дефицит аргинина приводит к нарушению сперматогенеза, а гистидина - к развитию экземы, отставанию в росте, угнетению синтеза гемоглобина.

Кроме того, недостаточное переваривание белка в верхних отделах желудочно-кишечного тракта сопровождается увеличением перехода продуктов его неполного расщепления в толстый кишечник и усилением процесса бактериального расщепления аминокислот. Это ведет к увеличению образования ядовитых ароматических соединений (индол, скатол, фенол, крезол) и развитию общей интоксикации организма этими продуктами гниения.

Замедление поступления аминокислот в органы и ткани. Поскольку ряд аминокислот является исходным материалом при образовании биогенных аминов, задержка их в крови создает условия для накопления в тканях и крови соответствующих протеиногенных аминов и проявления их патогенного действия на различные органы и системы. Увеличенное

содержание в крови тирозина способствует накоплению тирамина, который участвует в патогенезе злокачественной гипертензии. Длительное повышение количества гистидина ведет к увеличению концентрации гистамина, что способствует нарушению кровообращения и проницаемости капилляров. Кроме того, увеличение содержания аминокислот в крови проявляется увеличением их выведения с мочой и формированием особой формы нарушений обмена - аминокислотурией. Аминокислотурия может быть общей, связанной с повышением концентрации в крови нескольких аминокислот, или избирательной - при увеличении содержания в крови какой-нибудь одной аминокислоты.

Нарушение синтеза белков. Синтез белковых структур в организме является центральным звеном метаболизма белка. Даже небольшие нарушения специфичности биосинтеза белка могут вести к глубоким патологическим изменениям в организме.

Отсутствие в клетках хотя бы одной (из 20) незаменимой аминокислоты прекращает синтез белка в целом.

Нарушение скорости синтеза белка может быть обусловлено расстройством функции соответствующих генетических структур, на которых совершается этот синтез (транскрипция ДНК, трансляция).

Повреждение генетического аппарата может быть как наследственным, так и приобретенным, возникшим под влиянием различных мутагенных факторов (ионизирующее излучение, ультрафиолетовые лучи и пр.). Нарушение синтеза белка могут вызывать некоторые антибиотики. Так, "ошибки" в считывании генетического кода могут возникнуть под влиянием стрептомицина, неомицина и ряда других антибиотиков. Тетрациклины тормозят присоединение новых аминокислот к растущей полипептидной цепи. Митомицин угнетает синтез белка за счет алкилирования ДНК (образование прочных ковалентных связей между ее цепями), препятствуя расщеплению нитей ДНК.

Выделяют **качественные** и **количественные** нарушения биосинтеза белков. О том, какое значение могут иметь качественные изменения биосинтеза белков в патогенезе различных заболеваний, можно судить на примере некоторых видов анемий при появлении патологических гемоглобинов. Замена только одного аминокислотного остатка (глутамина) в молекуле гемоглобина на валин приводит к тяжелому заболеванию - серповидноклеточной анемии.

Особый интерес представляют количественные изменения в биосинтезе белков органов и крови, приводящие к сдвигу соотношений отдельных фракций белков в сыворотке крови - диспротеинемии. Выделяют две формы диспротеинемий: **гиперпротеинемия** (увеличение содержания всех или отдельных видов белков) и **гипопротеинемия** (уменьшение содержания всех или отдельных белков). Так, ряд заболеваний печени (цирроз, гепатит), почек (нефрит, нефроз) сопровождаются выраженным уменьшением содержания альбуминов.

Ряд инфекционных заболеваний, сопровождающихся обширными воспалительными процессами, ведет к увеличению содержания гамма-глобулинов. Развитие **диспротеинемии** сопровождается, как правило, серьезными сдвигами в гомеостазе организма (нарушением онкотического давления, водного обмена). Значительное уменьшение синтеза белков, особенно альбуминов и гамма-глобулинов, ведет к резкому снижению сопротивляемости организма к инфекции, снижению иммунологической устойчивости. Значение гипопроteinемии в форме гипоальбуминемии определяется еще и тем, что альбумин образует более или менее прочные комплексы с различными веществами, обеспечивая их транспорт между различными органами и перенос через клеточные мембраны при участии специфических рецепторов. Известно, что соли железа и меди (чрезвычайно токсичные для организма) при pH сыворотки крови трудно растворимы и транспорт их возможен только в виде комплексов со специфическими белками сыворотки (трансферрином и церулоплазмином), что предотвращает интоксикацию этими солями. Около половины кальция удерживается в крови в форме, связанной с альбуминами сыворотки. При этом в крови устанавливается определенное динамическое равновесие между связанной формой кальция и ионизированными его соединениями. При всех заболеваниях, сопровождающихся снижением содержания альбуминов (заболевания почек) ослабляется и способность регулировать концентрацию ионизированного кальция в крови. Кроме того, альбумины являются носителями некоторых компонентов углеводного обмена (глокопротеиды) и основными переносчиками свободных (неэстерифицированных) жирных кислот, ряда гормонов.

При поражении печени и почек, ряде острых и хронических воспалительных процессов (ревматизме, инфекционном миокарде, пневмонии) в организме начинают синтезироваться особые белки с измененными свойствами или несвойственной норме. Классическим примером болезней, вызванных наличием патологических белков, являются болезни, связанные с присутствием патологического гемоглобина (гемоглобинозы). Нарушения свертывания крови возникают при появлении патологических фибриногенов. К необычным белкам крови относятся криоглобулины, способные выпадать в осадок при температуре ниже 37°C, что ведет к тромбообразованию. Появление их сопровождается нефроз, цирроз печени и другие заболевания.

Патология межуточного белкового обмена (нарушение обмена аминокислот).

Центральное место в межуточном обмене белков занимает реакция **переаминирования**, как основной источник образования новых аминокислот. Нарушение переаминирования может возникнуть в результате недостаточности в организме витамина В₆. Это объясняется тем, что фосфорилированная форма витамина В₆ - фосфопиродоксаль является активной группой трансаминаз - специфических ферментов

переаминирования между аминокислотами. Беременность, длительный прием сульфаниламидов тормозят синтез витамина В₆ и могут послужить основой нарушения обмена аминокислот. Наконец, причиной снижения активности переаминирования может послужить угнетение активности трансаминаз вследствие нарушения синтеза этих ферментов (при белковом голодании), либо нарушения регуляции их активности со стороны ряда гормонов.

Процессы переаминирования аминокислот тесно связаны с процессами **окислительного дезаминирования**, в ходе которого осуществляется ферментативное отщепление аммиака от аминокислот. Дезаминирование определяет как образование конечных продуктов белкового обмена, так и вступление аминокислот в энергетический обмен. Ослабление дезаминирования может возникнуть вследствие нарушения окислительных процессов в тканях (гипоксия, гиповитаминозы С, РР, В₂). Однако, наиболее резкое нарушение дезаминирования наступает при понижении активности аминоксидаз, либо вследствие ослабления их синтеза (диффузное поражение печени, белковая недостаточность), либо в результате относительной недостаточности их активности (увеличение содержания в крови свободных аминокислот). Следствием нарушения окислительного дезаминирования аминокислот будет ослабление мочевинообразования, увеличение концентрации аминокислот и увеличение выведения их с мочой - аминоацидурия.

Межуточный обмен ряда аминокислот совершается не только в форме переаминирования и окислительного дезаминирования, но и путем их **декарбоксилирования** (потеря СО₂ из карбоксильной группы) с образованием соответствующих аминов, получивших название "биогенные амины". Так, при декарбоксилировании гистидина образуется гистамин, тирозина - тирамин, 5-гидрокситриптофана - серотин и т.д. Все эти амины биологически активны и оказывают выраженное фармакологическое действие на сосуды.

Изменение скорости распада белка. Значительное увеличение скорости распада белков тканей и крови наблюдается при повышении температуры организма, обширных воспалительных процессах, тяжелых травмах, гипоксии, злокачественных опухолях и т.д., что связано либо с действием бактериальных токсинов (в случае инфицирования), либо со значительным увеличением активности протеолитических ферментов крови (при гипоксии), либо токсическим действием продуктов распада тканей (при травмах). В большинстве случаев ускорение распада белков сопровождается развитием в организме отрицательного азотистого баланса в связи с преобладанием процессов распада белков над их биосинтезом.

Патология конечного этапа белкового обмена. Основными конечными продуктами белкового обмена являются аммиак и мочевина. Патология конечного этапа белкового обмена может проявляться

нарушением образования конечных продуктов, либо нарушением их выведения.

Основным механизмом **связывания аммиака** является процесс образования мочевины в цитруллин-аргининорнитиновом цикле. Нарушения образования мочевины могут наступить в результате снижения активности ферментных систем, участвующих в этом процессе (гепатиты, цирроз печени), общей белковой недостаточности. При нарушении мочевинообразования в крови и тканях накапливается аммиак и увеличивается концентрация свободных аминокислот, что сопровождается развитием гиперазотемии. При тяжелых формах гепатитов и цирроза печени, когда резко нарушена ее мочевинообразовательная функция, развивается выраженная аммиачная интоксикация (нарушение функций центральной нервной системы).

В других органах и тканях (мышцы, нервная ткань) аммиак связывается в реакции амидирования с присоединением к карбоксильной группе свободных дикарбоновых аминокислот. Главным субстратом служит глутаминовая кислота.

Другим конечным продуктом белкового обмена, образующимся при окислении **креатина** (азотистое вещество мышц) является креатинин. При голодании, авитаминозе Е, лихорадочных инфекционных заболеваниях, тиреотоксикозе и ряде других заболеваний, креатинурия свидетельствует о нарушении креатинового обмена.

При нарушении выделительной функции почек (нефриты) происходит задержка мочевины и других азотистых продуктов в крови. Остаточный азот увеличивается - развивается гиперазотемия. Крайней степенью нарушения экскреции азотистых метаболитов является уремия.

При одновременном поражении печени и почек возникает нарушение образования и выделения конечных продуктов белкового обмена.

В педиатрической практике особое значение принадлежит наследственным аминокислотопатиям, список которых на сегодня насчитывает около 60 различных нозологических форм. По типу наследования почти все они относятся к аутосомно-рецессивным. Патогенез обусловлен недостаточностью того или иного фермента, осуществляющего катаболизм и анаболизм аминокислот. Общим биохимическим признаком аминокислотопатий служит ацидоз тканей и аминокислотурия. Наиболее частыми наследственными дефектами обмена являются четыре энзимопатии, которые связаны друг с другом общим путем метаболизма аминокислот: фенилкетонурия, тирозинемия, альбинизм, алькаптонурия.

Углеводы составляют обязательную и большую часть пищи человека (около 500 г/сут). Углеводы - наиболее легко мобилизуемый и утилизируемый материал. Они депонируются в виде гликогена, жира. В ходе углеводного обмена образуется НАДФ·Н₂. Особую роль углеводы

играют в энергетике центральной нервной системы, так как глюкоза является единственным источником энергии для мозга.

Расстройство обмена углеводов может быть обусловлено нарушением их переваривания и всасывания в пищеварительном тракте. Экзогенные углеводы поступают в организм в виде поли-, ди- и моносахаридов. Их расщепление в основном происходит в двенадцатиперстной кишке и тонком кишечнике, соки которых содержат активные амилалитические ферменты (амилазу, мальтазу, сахаразу, лактазу, инвертазу и др.). Углеводы расщепляются до моносахаридов и всасываются. Если продукция амилалитических ферментов недостаточна, то поступающие с пищей ди- и полисахариды не расщепляются до моносахаридов и не всасываются. Всасывание глюкозы страдает при нарушении ее фосфорилирования в кишечной стенке. В основе данного нарушения лежит недостаточность фермента гексокиназы, развивающаяся при тяжелых воспалительных процессах в кишечнике, при отравлении монойодацетатом, флоридзином. Нефосфорилированная глюкоза не проходит через кишечную стенку и не усваивается. Может развиваться углеводное голодание.

Нарушение синтеза и расщепления гликогена. Патологическое усиление распада гликогена происходит при сильном возбуждении ЦНС, при повышении активности гормонов, стимулирующих гликогенолиз (СТГ, адреналин, глюкагон, тироксин). Повышение распада гликогена при одновременном увеличении потребления мышцами глюкозы происходит при тяжелой мышечной нагрузке. Синтез гликогена может изменяться в сторону снижения или патологического усиления.

Снижение синтеза гликогена происходит при тяжелом поражении печеночных клеток (гепатиты, отравление печеночными ядами), когда нарушается их гликогенообразовательная функция. Синтез гликогена снижается при гипоксии, так как в условиях гипоксии уменьшается образование АТФ, необходимой для синтеза гликогена.

Гипергликемия - повышение уровня сахара в крови выше нормального. Может развиваться в физиологических условиях; при этом имеет приспособительное значение, так как обеспечивает доставку тканям энергетического материала. В зависимости от этиологического фактора различают следующие типы гипергликемии.

Алиментарная гипергликемия, развивающаяся после приема большого количества легко усвояемых углеводов (сахар, конфеты, мучные изделия и др.).

Нейрогенная (эмоциональная) гипергликемия - при эмоциональном возбуждении, стрессе, боли, эфирном наркозе.

Гормональные гипергликемии сопровождаются нарушениями функций эндокринных желез, гормоны которых участвуют в регуляции углеводного обмена.

Гипергликемия при недостаточности гормона инсулина является наиболее выраженной и стойкой. Она может быть панкреатической (абсолютной) и внепанкреатической (относительной).

Панкреатическая недостаточность инсулина развивается при разрушении или повреждении инсулярного аппарата поджелудочной железы. Частой причиной является местная гипоксия островков Лангерганса при атеросклерозе, спазме сосудов. При этом нарушается образование в инсулине дисульфидных связей и инсулин теряет активность - не оказывает гипогликемического эффекта.

К инсулиновой недостаточности может привести разрушение поджелудочной железы опухолями, повреждение ее инфекционным процессом (туберкулез, сифилис). Образование инсулина может нарушиться при панкреатитах - острых воспалительно-дегенеративных процессах в поджелудочной железе.

Инсулярный аппарат перенапрягается и может истощиться при излишнем и частом употреблении в пищу легкоусвояемых углеводов (сахар, конфеты), при переедании, что ведет к алиментарной гипергликемии.

Ряд лекарственных препаратов (группы тиазидов, кортикостероиды и др.) могут вызывать нарушения толерантности к глюкозе, а у предрасположенных к диабету лиц явиться пусковым фактором в развитии данного заболевания.

Внепанкреатическая недостаточность инсулина. Ее причиной может послужить избыточная связь инсулина с переносящими белками крови. Инсулин, связанный с белком, активен лишь в отношении жировой ткани. Он обеспечивает переход глюкозы в жир, тормозит липолиз. При этом развивается так называемый диабет тучных.

При сахарном диабете нарушаются все виды обмена веществ.

Нарушения углеводного обмена определяют характерный симптом диабета - стойкую выраженную гипергликемию. Ее обуславливают следующие особенности углеводного обмена при сахарном диабете: понижение прохождения глюкозы через клеточные мембраны и ассимиляции ее тканями; замедление синтеза гликогена и ускорение его распада; усиление глюконеогенеза - образование глюкозы из лактата, пирувата, аминокислот и других продуктов неуглеводного обмена; торможение перехода глюкозы в жир.

Значение гипергликемии в патогенезе сахарного диабета двойко. Она играет определенную адаптивную роль, так как при ней тормозится распад гликогена и отчасти увеличивается его синтез. Глюкоза легче проникает в ткани, и они не испытывают резкого недостатка углеводов. Гипергликемия имеет и отрицательное значение. При ней резко повышается поступление глюкозы в клетки инсулиннезависимых тканей (хрусталик, клетки печени, бета-клетки островков Лангерганса, нервная ткань, эритроциты, стенка аорты). Избыточная глюкоза не подвергается фосфорилированию, а превращается в сорбитол и фруктозу. Это

осмотически активные вещества, нарушающие обмен в данных тканях и вызывающие их повреждение. При гипергликемии повышается концентрация глюко - и мукопротеидов, которые легко выпадают в соединительной ткани, способствуя образованию гиалина.

При гипергликемии, превышающей 8 моль/л, глюкоза начинает переходить в окончательную мочу - развивается глюкозурия. Это проявление декомпенсации углеводного обмена.

При сахарном диабете процессы фосфорилирования и дефосфорилирования глюкозы в канальцах не справляются с избытком глюкозы в первичной моче. Кроме того, при диабете снижена активность гексокиназы, поэтому почечный порог для глюкозы снижается по сравнению с нормальным. Развивается глюкозурия. При тяжелых формах сахарного диабета содержание сахара в моче может достигать 8-10%. Осмотическое давление мочи при этом повышается, в связи с чем в окончательную мочу переходит много воды. За сутки выделяется 5-10 л и более мочи (полиурия) с высокой относительной плотностью за счет сахара. В результате полиурии развивается обезвоживание организма, и как следствие его - усиленная жажда (полидипсия).

При очень высоком уровне сахара в крови (30-50 моль/л и выше) резко возрастает осмотическое давление крови. В результате происходит обезвоживание организма. Может развиваться гиперосмолярная кома. Состояние больных при ней крайне тяжелое. Сознание отсутствует. Резко выражены признаки обезвоживания тканей (мягкие при пальпации глазные яблоки). При очень высокой гипергликемии уровень кетоновых тел близок к норме. В результате обезвоживания происходит повреждение почек, нарушается их функция вплоть до развития почечной недостаточности.

Патологические изменения в обмене жиров могут возникать на различных его этапах: при нарушении процессов переваривания и всасывания жиров; при нарушении транспорта жира и перехода его в ткани; при нарушении окисления жиров в тканях; при нарушении промежуточного жирового обмена; при нарушении обмена жира в жировой ткани (избыточное или недостаточное его образование и отложение).

Нарушение процесса переваривания и всасывания жиров наблюдается:

1. при недостатке панкреатической липазы,
2. при дефиците желчных кислот (воспаление желчного пузыря, закупорка желчного протока, заболевания печени). Нарушается эмульгирование жира, активация панкреатической липазы и образование наружной оболочки смешанных мицелл, в составе которых высшие жирные кислоты и моноглицериды переносятся с места гидролиза жиров к всасывающей поверхности кишечного эпителия;

3. при усиленной перистальтике тонкого кишечника и поражениях эпителия тонких кишок инфекционными и токсическими агентами

4. при избытке в пище ионов кальция и магния, когда образуются нерастворимые в воде соли желчных кислот - мыла;

5. при авитаминозах А и В, недостатке холина, а также при нарушении процесса фосфорилирования (тормозится всасывание жира).

Как следствие нарушения всасывания жира развивается стеаторея (кал содержит много высших жирных кислот и нерасщепленного жира). Вместе с жиром теряется и кальций.

Жировая инфильтрация и жировая дистрофия.

Если поступающий в клетки жир не расщепляется, не окисляется, не выводится из нее, это свидетельствует о жировой инфильтрации. Если она сочетается с нарушением протоплазматической структуры и ее белкового компонента, то говорят о жировой дистрофии. Общей причиной жировой инфильтрации и жировой дистрофии считают подавление активности окислительных и гидролитических ферментов жирового обмена (при отравлении мышьяком, хлороформом, при авитаминозах и т.д.).

Жировая инфильтрация развивается при:

- 1) алиментарной и транспортной гиперлипемии;
- 2) нарушении образования фосфолипидов;
- 3) избытке холестерина.

Нарушение промежуточного жирового обмена приводит к кетозу, который проявляется в повышении уровня кетоновых тел в крови (кетонемия) и выделении их в повышенном количестве с мочой (кетонурия).

Причины кетоза:

- 1) дефицит углеводов в организме;
- 2) стресс, при котором вследствие активации симпатической системы происходит истощение углеводных резервов организма;
- 3) при поражениях печени токсикоинфекционными факторами нарушается ее способность синтезировать и откладывать гликоген, происходит усиление поступления в печень НЭЖК и развитие кетоза;
- 4) дефицит витамина Е, замедляющего окисление высших жирных кислот;
- 5) подавление окисления кетоновых тел в цикле Кребса;
- 6) нарушение ресинтеза кетоновых тел в высшие жирные кислоты при недостатке источников водорода.

Резко выраженный кетоз приводит к интоксикации организма (ЦНС), нарушается электролитный баланс из-за потери натрия с мочой (натрий образует соли с ацетоуксусной и β -оксимасляной кислотами), развивается ацидоз; уменьшение содержания натрия в крови может вызвать вторичный альдостеронизм. Все это характеризует диабетическую кому.

Нарушение обмена жиров в жировой ткани. Ожирение - это склонность организма к чрезмерному увеличению массы тела под

влиянием определенных условий. При этом масса тела увеличивается вследствие ненормальной аккумуляции жира в депо.

По этиологии ожирение бывает трех видов: алиментарное, гормональное, церебральное. Существенна роль наследственности в патогенезе ожирения. Ожирение развивается в результате следующих трех основных патогенетических факторов:

1) повышенного поступления пищи (углеводы, жиры) при несоответствующем этому поступлению энергетическом расходе жира;

2) недостаточного использования (мобилизации) жира депо как источника энергии;

3) избыточного образования жира из углеводов.

Последствия ожирения:

1) нарушение толерантности к глюкозе,

2) гиперлипемия за счет ТГ и холестерина, чаще пре- β -липопротеидемия,

3) гиперинсулинемия,

4) увеличение экскреции глюкокортикоидов с мочой, в отличие от больных с синдромом Кушинга соотношение экскреции глюкокортикоидов и креатинина остается у ожиревших нормальным,

5) после физической нагрузки, во время сна, после введения аргинина наблюдаются меньшие колебания концентрации СТГ в плазме,

6) понижение чувствительности к инсулину увеличенных адипоцитов и мускулатуры,

7) увеличение содержания НЭЖК в крови - повышенное потребление их мускулатурой,

8) гипертрофированные липоциты сильнее реагируют на норадреналин и другие липолитические вещества.

У больных с ожирением часто развиваются сердечно-сосудистые заболевания, гипертензия, желчно-каменная болезнь (желчь при ожирении оказывается литогенной, т.е. содержит мало детергентов, растворяющих эфиры холестерина). Тучные люди плохо переносят наркоз и оперативные вмешательства. Как послеоперационное осложнение часто возникает тромбоэмболия. Одним из грозных осложнений ожирения является сахарный диабет. При ожирении увеличена вероятность цирроза печени, женщины, страдающие ожирением, чаще заболевают раком эндометрия, т.к. их жировая ткань обладает большей способностью метаболизировать андростендион в эстрон. При ожирении наблюдается одышка, т.к. массивные подкожно-жировые отложения ограничивают движения грудной клетки, скопление жира в брюшной полости препятствует опусканию диафрагмы. Увеличена потребность в кислороде, но затруднен газообмен, относительная легочная недостаточность усиливается, развивается частое поверхностное дыхание.

Избыточное кормление ребенка в течение первого года жизни способствует развитию гиперпластического (многоклеточного) ожирения (ненормальное увеличение числа жировых клеток). Это ожирение имеет плохой прогноз в отношении редукции массы тела. Оно постоянно сочетается с гипертрофией и наблюдается при ожирении высокой степени. Ожирение, развивающееся в старшем детском возрасте - гипертрофическое (увеличение объема жировых клеток). Оно, как правило, является результатом перекармливания.

При нормальной (соответственно энергетическим тратам) функции пищевого центра причиной ожирения может быть недостаточное использование жира из жировых депо в качестве источника энергии. Это может иметь место при снижении тонуса симпатической и повышении тонуса парасимпатической нервной системы, при тормозящем влиянии коры головного мозга на центры симпатического отдела диэнцефальной области. В нервных веточках жировой ткани обнаруживаются явления интерстициального неврита.

Поскольку процессы мобилизации жира из депо находятся под контролем гормональных и гуморальных факторов, то нарушение продукции этих факторов приводит к ограничению использования жира. Это наблюдается при недостаточности щитовидной железы и гипопифиза.

Повышенная секреция глюкокортикоидов вызывает гипергликемию за счет усиления глюконеогенеза. Увеличение концентрации глюкозы в крови уменьшает выход жира из депо и увеличивает поглощение НЭЖК и ХМ жировой тканью.

Основное действие инсулина:

- на углеводный обмен - активирует гликогенсинтазу (способствует синтезу гликогена), активирует гексокиназу, тормозит глюконеогенез, способствует транспорту глюкозы через мембрану клеток;
- на жировой обмен - угнетает липолиз в жировых депо, активирует переход углеводов в жир, тормозит образование кетоновых тел, стимулирует расщепление кетоновых тел в печени;
- на белковый обмен - усиливает транспорт аминокислот в клетку, обеспечивает энергией синтез белка, тормозит окисление аминокислот, тормозит распад белка;
- на водно-солевой обмен - усиливает поглощение печенью и мышцами калия, обеспечивает реабсорбцию натрия в канальцах почек, способствует задержке воды в организме.

Недостаточность инсулина лежит в основе заболевания **сахарным диабетом**.

Нарушения жирового обмена. При инсулиновой недостаточности уменьшено поступление глюкозы в жировую ткань и образование жира из углеводов. Снижен ресинтез триглицеридов из жирных кислот.

Накопление кетоновых тел при сахарном диабете происходит в связи с повышенным переходом жирных кислот из депо в печень и ускоренным

окислением их до кетоновых тел; задержкой ресинтеза жирных кислот из-за недостатка НАДФ; нарушением окисления жирных кислот в цикле Кребса.

При сахарном диабете концентрация кетоновых тел возрастает во много раз, они оказывают токсическое действие. Гиперкетонемия - это декомпенсация обменных нарушений при сахарном диабете. Кетоновые тела в высокой концентрации инактивируют инсулин, усугубляя явления инсулиновой недостаточности. Создается порочный круг. Наиболее высока концентрация ацетона. Он повреждает клетки, растворяя их структурные липиды. Кетоновые тела вызывают отравление клеток, подавление ферментов. Резко угнетается деятельность ЦНС.

При сахарном диабете нарушен холестериновый обмен. Избыток ацетоуксусной кислоты идет на образование холестерина - развивается гиперхолестеринемия.

Нарушения белкового обмена. Синтез белка при сахарном диабете снижен, так как выпадает или резко ослабляется стимулирующее влияние инсулина на ферментные системы этого синтеза; снижается уровень энергетического обмена, обеспечивающего синтез белка в печени; нарушается проведение аминокислот через клеточные мембраны. При дефиците инсулина снимается тормоз с ключевых ферментов глюконеогенеза и происходит интенсивное образование глюкозы из аминокислот и жира - аминокислоты расходуются на глюконеогенез.

Таким образом, при сахарном диабете распад белка преобладает над его синтезом. В результате этого подавляются пластические процессы, ухудшается заживление ран, снижается продукция антител, понижается устойчивость организма к инфекциям. У детей происходит замедление роста и развития. Происходят и качественные изменения синтеза белка. В крови появляются измененные, необычные белки - парапротеины. С ними связывают повреждение стенки сосудов (ангиопатии), в том числе и сосудов сетчатки глаза (ретинопатии).

СОДЕРЖАНИЕ

Тема №1 «Предмет, задачи и методы патофизиологии. Общая нозология».....	3
Тема №2 «Общая этиология. Повреждение».....	8
Тема №3 «Общий патогенез».....	12
Тема № 4 «Общий адаптационный синдром. Роль гормональных механизмов в патогенезе неэндокринных заболеваний».....	17
Тема №5 «Патофизиология реактивности и резистентности организма. Биологические барьеры».....	22
Тема №6 «Иммунитет. Патофизиология иммунитета».....	28
Тема №7 «Патофизиология аллергии» Часть 1.....	35
Тема №8 «Патофизиология аллергии» Часть 2.....	40
Тема №9 «Патофизиология воспаления» Часть 1.....	44
Тема №10 «Патофизиология воспаления» Часть 2.....	50
Тема №11 «Лихорадка»	56
Тема №12 «Гипертермия».....	61
Тема №13 «Патофизиология водно-солевого обмена и кислотно-щелочного равновесия».....	67
Тема №14 «Гипоксии».....	72
Тема №15 «Патофизиология опухолевого роста».....	78
Тема №16 «Патофизиология наследственных болезней».....	83
Тема № 17 «Патофизиология массы крови. Анемии» Часть 1.....	88
Тема №18 «Анемии» Часть 2.....	91
Тема №19 «Лейкоцитозы и лейкопении».....	98
Тема №20 «Лейкозы» (оценка гемограмм).....	104
Тема №21 «Гемостаз».....	110
Тема №22 «Патофизиология гемостаза».....	121
Тема №23 «Патофизиология системы дыхания».....	131
Тема №24 «Патофизиология сердечной деятельности»	143
Тема №25 «Патофизиология системы кровообращения. Артериальные гипертензии».....	153
Тема №25 «Патофизиология системы кровообращения. Артериальные гипертензии».....	162

Тема №27 «Патофизиология системы пищеварения»	172
Тема №28 «Патофизиология печени».....	183
Тема №29 «Патофизиология почек»	194
Тема №30 «Патофизиология эндокринной системы»	210
Тема «№31 «Патофизиология нервной системы. Гиперкинезы»	223
Тема №32 «Патофизиология неврозов»	237
Тема №33 «Патофизиология обмена веществ».....	247

Курс патологической физиологии

Калматов Р.К.

Редактор: Белов Г.В.
Тех. редактор: Тойчубаев А.А.
Корректор: Момунова А.К.

Подписано в печать 25.05.2011 г.
Формат бумаги 60x84 ^{1/16} 16,375 п.л. Тираж 100
Заказ №016

Город Ош, ул. Курманжан датка 236