**Предисловие.**

**Часть I. Общая патофизиология**.

I. Предмет, задачи и методы патофизиологии. Общая нозология.

II. Общая этиология. Повреждение.

III. Общий патогенез.

IV. Общий адаптационный синдром. Роль гормональных механизмов в патогенезе неэндокринных заболеваний.

V. Патофизиология реактивности и резистентности организма. Биологические барьеры.

VI. Иммунологическая реактивность. Патофизиология иммунитета.

VII. Патофизиология аллергии (часть 1).

VIII. Патофизиология аллергии (часть 2).

Нарушение органно-тканевого кровообращения, экстремальные состояния,ответ острой фазы.

IX. Патофизиология воспаления (часть 1).

X. Патофизиология воспаления (часть 2).

XI. Лихорадка.

XII. Гипертермия.

XIII. Патология водно-солевого обмена и кислотно-щелочного равновесия.

XIV. Гипоксии.

XVI. Патофизиология наследственных болезней.

Нарушение тканевого роста, опухоли, наследственная патология.

**Часть II**. **Частная патофизиология**.

XVII. Патофизиология массы крови. Анемии (часть 1).

XVIII. Анемии (часть 2).

XIX. Лейкоцитозы и лейкопении.

XX. Лейкозы (разбор гемограмм).

XXI. Гемостаз.

XXII. Патофизиология гемостаза.

XXIII. Патофизиология системы дыхания.

XXIV. Патофизиология сердечной деятельности.

XXV. Патофизиология системы кровообращения. Артериальные гипертензии.

XXVI. Патофизиология системы кровообращения. Артериальные гипотензии.

XXVII. Патофизиология системы пищеварения.

XXVIII. Патофизиология печени.

XXIX. Патофизиология почек.

XXX. Патофизиология эндокринной системы.

XXXI. Патофизиология нервной системы. Гиперкинезы.

XXXII. Патофизиология неврозов.

XXXIII. Патофизиология обмена веществ, водно-солевого обмена и кислотно-щелочного равновесия,

Повреждение клеток

Экзаменационные вопросы

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Патологическая физиология - наука, изучающая наиболее общие причи­ны возникновения, механизмы развития и исходы патологических процессов. или, патофизиология - наука, изучающая жизнедеятельность больного орга­низма. Патофизиология изучает вопросы этиологии (причины и условия возникно­вения болезни), патогенез (механизмы развития заболевания) и саногенез (меха­низмы защиты, направленные на восстановление нарушенной саморегуляции орга­низма). Чтобы любой этиологический фактор (механический, физический, химиче­ский, биологический, психогенный или социальный фактор) мог вызвать заболева­ние, он должен превышать физиологические возможности защиты организма.

Курс патологической физиологии делится на три части. Первая часть - нозо­логия, или общее учение о болезни. Патологическая физиология исследует патоло­гический процесс и болезнь в целом, ее отдельные стадии, механизмы выздоров­ления, соотношение социальных и биологических факторов в болезни и намечает методы ее лечения. Патологический процесс - сочетание местных и общих реак­ций, возникающих в организме в ответ на повреждающее действие болезнетворного фактора. Нередко он (в отличие от болезни) более локализован и поэтому может оказывать менее выраженное влияние на организм (небольшой ожог, эрозия желуд­ка). Увеличение же масштаба и степени повреждения органов и тканей может при­вести к болезни (ожоговая болезнь, язвенная болезнь).

Вторая часть - типовые патологические процессы (компоненты различ­ных болезней). К ним относятся расстройства местного кровообращения, воспале­ние, наиболее общие нарушения обмена веществ, аллергия и опухоли и др. Типовы­ми они называются потому, что любое заболевание представляет собой либо один из этих процессов, либо их различные комбинации.

Третья часть - частная патологическая физиология - изучает те же вопро­сы, но уже применительно к патологии отдельных органов и систем. Патофизиология применяет физиологические, биохимические, биофизические, морфологические методы исследования. Кроме того, она имеет и свой собст­венный метод: экспериментальное моделирование патологических процессов на животных, то есть создание в эксперименте модели болезни человека. При этом необходимо максимально приблизить патологический процесс, вызываемый у жи­вотного, к болезни человека и на основе этого разработать новые методы диагности­ки и лечения.

Для того, чтобы можно было экстраполировать (перенести) результаты экспе­риментов на животных на человеческий организм, необходимо соблюдение ряда ус­ловий. Во-первых, необходимо подобрать такой вид животного, у которого данный вид патологического процесса будет развиваться аналогично соответствующему за­болеванию человека.

Во-вторых, этиологический фактор у животного должен инициировать дина­мику процесса, близкую к той, которая характерна для соответствующего заболева­ния человека.

В-третьих, моделируя тот или иной патологический процесс, необходимо учитывать сходство (или различие) метаболизма конкретного вида животных с та­ковым в организме человека.

В-четвертых, при моделировании патологического процесса в опытах на жи­вотных необходимо учитывать то, что организм любого животного отличен от орга­низма человека. Прежде чем переносить данные эксперимента в клиническую прак­тику, следует ставить одни и те же эксперименты на животных различных видов.

В-пятых, проводя моделирование на животных, необходимо строго соблю­дать правила гуманного обращения с ними (эксперименты проводить под наркозом, умерщвление животных осуществлять методами эвтаназии (безболезненной смерти без мучений)).

Для изучения патологических процессов применяются следующие экспери­ментальные методы.

Методика выключения состоит в удалении того или иного органа хирурги­ческим или каким-либо другим воздействием (тепло, холод, радиация, фармаколо­гические средства и др.).

Методика раздражения служит для того, чтобы вызывать изменение функ­ции того или иного органа.

Введение в организм различных веществ (гормонов, ферментов и их ингиби­торов, антигенов и т.д.) широко применяется в патофизиологии.

Методика изолированных органов и тканевых культур - дает важную ин­формацию о сущности патологических процессов.

Важную роль играет сравнительно-эволюционный метод. Например, воспа­ление, лихорадка возникали и усложнялись в эволюции в связи с усложнением и со­вершенствованием защитных и приспособительных реакций организма на изме­няющиеся условия существования.

Кроме эксперимента на животных, применяется моделирование патологии - физическое (на животных и человеке с использованием искусственных физиче­ских систем (искусственных сердца, почки, крови и др.)), и, формализованное (ком­пьютерное, математическое, логическое).

Патофизиология опирается на предшествующие ей науки - физиологию, био­химию, анатомию, гистологию. Особенно много общего у нее с нормальной физио­логией, поэтому ее иногда называют физиологией больного организма.

Патофизиология тесно связана с патанатомией. Более 100 лет назад их счита­ли одной наукой. Разделение их было связано с тем, что только морфологического анализа для понимания динамики патологического процесса стало недостаточно. Одним из основных отличий патофизиологии от патанатомии, является широкое ис­пользование эксперимента.

Патофизиология тесно связана с клиническими науками, т.к. конечная цель у них единая - изучать болезнь для того, чтобы ее эффективно предупреждать и ле­чить. Однако задачи и методы у них разные (больной человек и экспериментальной животное). При этом основы врачебного мышления закладываются именно в про­цессе обучения студентов методу патофизиологического анализа конкретных дан­ных эксперимента, при решении ситуационных задач.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Долгое время взгляды на сущность болезни оставались примитивными, опирались в основном на умозрительные представления. Так, основоположник меди­цины Гиппократ (5 в. до н.э.) полагал, что организм человека построен из 4 родов жидкости: крови, слизи, желтой и черной желчи, и правильное их смешение (кразис) обеспечивает здоровье. Болезни возникают в результате внешних воздействий, вы­зывающих неправильное смешение или загрязнение этих жидкостей (дискразия).

Наряду с гуморальной существовала и солидарная (солидус - твердый) теория патологии, основанная на учении Демокрита (5 в. до н.э.). Согласно ей сущность бо­лезни заключается в изменении плотности тела, расположения твердых составных частей ткани вследствие хаотического движения атомов. Эти взгляды уже содержа­ли элементы материалистического объяснения сущности болезни и пользовались признанием в течение многих столетий.

К. Гален (около 130-200) видел причину болезней в порче соков подобно Гип­пократу, однако здоровье и болезнь объяснял с виталистических позиций. Его уче­ние использовалось врачами на протяжении почти полутора тысячелетий и было ос­тавлено лишь в связи с дальнейшим развитием науки.

На протяжении средних веков господствовали виталистические (vita - дух) взгляды на сущность болезни. В противовес религиозным взглядам Авиценна (Ибн- Сина) пытался материалистически обосновать представления о различных болезнях.

Начало развития науки относится к эпохе разложения феодализма и зачатков возникновения капитализма (эпоха Возрождения - 16-17 в.в.). В этот период сфор­мировались два основных направления в медицине - иатрохимическое и иатрофизическое (иатрос - врач). Иатромеханики (-физики) объясняли сущность болезни с по­мощью законов физики (статики и гидравлики). Они являлись представителями ме­ханистического взгляда на сущность болезни (Гарвей, Мальпиги). Иатрохимики сущность приписывали изменению химического состава соков организма, преиму­щественно пищеварительных и крови (Парацельс). Основным недостатком этих учений был идеализм.

Развитие новых взглядов в патологии появилось в 18 в. после трех великих от­крытий (закон сохранения энергии, клеточная теория строения организмов, теория эволюционного развития органического мира). Выдающийся немецкий патолог

Р.Вирхов (1821-1902) создал целлюлярную (клеточную) теорию патологии, со­гласно которой всякий патологический процесс представляет собой сумму клеточ­ных изменений. Несмотря на то, что она явилась первой научной теорией, объяс­няющей сущность болезни, у нее есть и недостатки:

1. Витализм, выражающийся в персонификации клеток (придании им особых свойств).
2. Метафизичность. Повреждения рассматривались изолированно.

3 Механицизм, рассматривали органы как клеточное государство, а болезнь - как поражение отдельных клеток.

4. Антиэволюционность, т. е. он отрицательно относился к теории Дарвина

Теория Вирхова была односторонней и не принимала во внимание сложные процессы взаимодействия в организме при участии нервной и эндокринной систем.

Огромный вклад в патологическую физиологию был сделан Ильей Ильичом Мечниковым (1845-1916). Им разработан сравнительно-эволюционный метод ис­следования, он занимался вопросами иммунологии, микробиологии, геронтологии (основал этот раздел науки и дал ему название), философии, демографии. Он открыл явление фагоцитоза, сформулировал эволюционно-приспособительную теорию вос­палительной реакции, заложил основы клеточной теории иммунитета (за работы в этой области в 1909 г. И.И. Мечников был совместно с Паулем Эрлихом удостоен Нобелевской премии), открыл новый класс антител - цитотоксины, т. е. антитела к чужеродным клеткам, создав тем самым основу теории аутоиммунных процессов.

Созданием материалистических основ физиологии и патофизиологии меди­цинская наука обязана И.М.Сеченову, С.П.Боткину, И.П.Павлову.

И.М.Сеченов впервые высказал положение о рефлекторной природе психиче­ских процессов. Своими исследованиями ЦНС он обосновал необходимость изуче­ния организма как целого в его реакциях на воздействия внешней среды.

С.П.Боткин признавал важное значение нервной системы в патогенезе забо­леваний и необходимости индивидуального подхода в лечении больного.

Особенно яркое обоснование этих идей было сделано в учении И.П. Павлова о ВНД. Он рассматривал реакции организма как целого, в его неразрывном единстве с внешней средой.

Крупнейшим отечественным патофизиологом является ученик И.М. Сеченова профессор Виктор Васильевич Пашутин (1845-1901), который в 1874 г. в Казани возглавил кафедру общей патологии Казанского университета. В дальнейшем он ру­ководил кафедрой общей и экспериментальной патологии Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге. В.В. Пашутин первым внедрил в медицину термин «патологическая физиология» и фактически основал ее как науку. В.В. Пашутин считал патологическую физиологию «философией медицины». Он доказал авитами­нозную природу цинги, создал учение о кислородном голодании тканей (гипоксии), занимался изучением пищеварения, функций эндокринных желез.

Г.П. Сахаров (1873-1953) возглавлял кафедру общей патологии (а затем - па­тологической физиологии) медицинского факультета Московского университета с 1914 по 1929 гг. Г.П. Сахаров открыл явление сывороточной анафилаксии, описал изменения в тканях при местном аллергическом воспалении (феномен Артюса- Сахарова).

Одним из крупнейших украинских патофизиологов был А.А. Богомолец (1881-1946), создавший учение о физиологической системе соединительной ткани. Он показал, что соединительная ткань является одной из самых активных в орга­низме, принимая участие во многих физиологических и патологических процессах. Изучал проблемы долголетия.

Ученик А.А.Богомольца Н.Н. Зайко разрабатывал теорию патогенеза трофи­ческих расстройств при повреждении чувствительного нерва и исследовал меха­низмы нейрогенных дистрофий.

Академик РАМН Андрей Дмитриевич Адо и его школа создали новое на­правление в изучении аллергических процессов. Он заложил основы аллергологии, как самостоятельной науки, создал первую в стране аллергологическую лаборато­рию.

Академик РАМН В.А. Неговский считается основоположником реаниматоло­гии. Он разработал патофизиологические основы реанимации организма, находяще­гося в состоянии клинической смерти, создал учение о постреанимационной болезни. В.А. Неговский основал сначала лабораторию, а затем Институт общей реанима­тологии АМН СССР.

Крупные работы в области патологии нервной деятельности, а также в про­блеме формирования и функционирования патологических систем принадлежат академику РАМН Г.Н. Крыжановскому, им было создано Международное общест­во патофизиологов. Таковы основные этапы развития отечественной патофизиоло­гической науки.

Общая нозология (от гр. nosos - болезнь) - раздел патофизиологии, изучающий болезнь с целью выявления ее сущности, роли в жизнедеятельности че­ловека и закономерностей проявления. Включает три компонента:

1. учение о болезни,
2. учение об этиологии,
3. учение о патогенезе.

Она рассматривает следующие вопросы:

* 1. сущность болезни на разных этапах развития;
  2. номенклатуру и классификацию болезней;
  3. формы и механизмы возникновения, развития, лечения и исходов болезни.

ПОНЯТИЕ О ЗДОРОВЬЕ И БОЛЕЗНИ

Прежде чем дать определение болезни, необходимо определить, что такое здоровье. В Уставе Всемирной организации здравоохранения записано: «Здоровье - это состояние полного физического, морального и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов». В этом определении учитывается не только биологический, но и социальный фактор. Болезнь - слож­ная общая реакция организма на повреждающее действие факторов внешней среды; это качественно новый жизненный процесс, сопровождающийся струк­турными, метаболическими и функциональными изменениями в органах и тканях, приводящими к снижению приспособляемости организма к изменяю­щимся условиям внешней среды и ограничению трудоспособности.

Понятие «болезнь» в медицине применяется для обозначения конкретного за­болевания (пневмонии, гастрита, анемии и. др.)

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология - учение о причинах и условиях возникновения болезни. Причина болезни - фактор, вызывающий данную болезнь и придающий ей специфические черты.

Причины болезней различают внешние и внутренние. К внешним причинам относят механические, физические, химические, биологические и социальные фак­торы, к внутренним - наследственность.

Один и тот же патогенный фактор может быть причиной многих болезней (увеличение уровня в крови катехоламинов может вызывать сердечную недостаточ­ность, стенокардию, гипертензию, гипергликемическое состояние).

Вопросы этиологии в разное время решались в медицине по-разному, что оп­ределялось общим уровнем развития науки, а также мировоззрением врачей, т.е. той методологической позицией, на которой они стояли.

После открытия возбудителей многих инфекционных заболеваний (Пастер, Кох) возник и получил широкое распространение взгляд на причинность в медици­не, известный под названием монокаузализм.

Монокаузализм - направление в этиологии, согласно которому всякая бо­лезнь имеет одну единственную причину, и столкновение организма с этой причи­ной должно непременно привести к болезни. Монокаузализм допускал, что болез­ней столько, сколько микробов. Болезнь рассматривали в простой связи с действием на организм причины и не учитывались условия возникновения болезни. Позиция монокаузалистов была опровергнута фактами бациллоносительства. Кроме того, различное течение одних и тех же заболеваний у различных лиц и другие факты бы­ли не объяснимы с позиции монокаузализма.

В начале XX века приобрела широкое распространение другая доктрина, из­вестная под название кондиционализм.

Кондиционализм - направление в патологии, основными положениями кото­рого является механистическое понимание причинности. Кондиционалисты отрица-

ли причинность в возникновении болезней, считая основным сумму условий. При­чем все условия при этом равноценны, и выделить основные не представляется возможным. Кондиционалисты предлагали отказаться от объективной причинно­сти, заменяя ее субъективно-идеалистическими представлениями. Представителем их являлся Ферворн, который утверждал, что причин болезни не существует и по­иски их бесполезны.

Следующим направлением в развитии учения об этиологии был конститу­ционализм. Он основывался на положениях формальной генетики и наследствен­ной предрасположенности к заболеваниям. По представлениям конституционали­стов генотип неизменен, поэтому свойство (болезнь) передается по наследству без изменений. Ошибочность этого учения заключается в том, что заболевание всегда предуготовлено, фатально, если набор генов порочен.

Теория «факторов» базируется на признании роли совокупности различных факторов в возникновении болезней. Она заменяет причину следствием или подме­няет главную причину группой многочисленных, но нередко второстепенных фак­торов и условий, пытаясь доказать равнозначность социальных и биологических факторов, подменить социальные факторы биологическими.

Современные представления об этиологии болезней исходят из позиций де­терминизма, т. е. причинной обусловленности болезней.

Раскрытие этиологии болезни имеет важное значение, так как позволяет про­водить не только патогенетическое, но и целенаправленное воздействие лечебными средствами на причинный фактор болезни (этиотропная терапия), например, анти­биотиками на возбудителя инфекционного заболевания. Распознанная этиология болезней является также основой рациональной профилактики (например, инфекци­онных болезней при помощи предупредительных прививок).

В возникновении болезни необходимо выделить главный фактор, который всегда действует на организм в сложной конкретной обстановке (условия). Условия болезни - фактор или несколько факторов, способствующих, препятствующих или изменяющих действие причины и придающих болезни специфические черты. Взаимодействие между причиной и условиями могут складываться так, что условия нейтрализуют причину или могут явиться решающим фактором в разв.

В целом здоровье человека, заболеваемость и течение боле тельность жизни, рабочий и творческий потенциал зависят от бол\* стоятельств, которые в настоящее время суммируются в виде следу! факторов: социально-экономического, психологического, алименты ционного, токсического, фармакологического.

Деление это в определенной степени условно и все факторы взаимосвязаны.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез (от греческого страдание, болезнь и genesis - происхождение) **ме**ханизм развития заболевания. При всем разнообразии патогенетических механизмов, связанном с огромным количеством болезней и индивидуальных особенностей живых существ, есть ряд особенностей патогенеза, присущих любым болезням. Наиболее важными являются две следующие закономерности.

1. Неспецифические реакции. На организм в течение его жизни действует поистине бесчисленное количество физиологических и патогенных раздражителей, на которые организм отвечает неспецифическими (типовыми) способами peaгирования. Наиболее ярким примером является описанное Г. Селье состояние стресса, которое возникает при воздействии на организм любого чрезвычайного фактора и заключается в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводящей к изменению гормонального статуса организма и формированию состояния адаптации к данному фактору.

Если рассмотреть различные уровни реагирования организма на раздражи тель, то можно сказать, что на клеточном уровне любая ответная реакция является неспецифической. В болезни всегда можно различить признаки (симптомы), характерные только для данной болезни, а также признаки, характерные для многих болезней. Эти общие, неспецифические реакции организма возникли в эволюции и передаются по наследству. Их смысл состоит в защите организма, и они пускаются в ход всякий раз, когда возникает патологическая ситуация. Таких неспецифических реакций по крайней мере пять, и все они развиваются с участием нервной и эндокринной систем: патологический парабиоз, патологическая доминанта, неврогенная дистрофия, нарушение кортико-висцеральной динамики и стресс.

Парабиоз - застойно не распрастраняющееся возбуждение, которое возникает при повреждении возбудимой ткани.

Доминанта - наличие в ЦНС стойкого очага возбуждения, который как бы подчиняет все другие центры (при гипертонической болезни возникают застойные очаги возбуждения, которые на любое раздражение отвечают сужением сосудов и повышением АД).

Имеет значение связь между корой большого мозга и внутренними органами (нарушение кортико-висцеральной динамики), которая, являясь регуляторной, положительной, может выступать и как патогенетический фактор.

На уровне органа ответная реакция становится специфической, поскольку каждый орган обладает присущей только ему специфической функцией. На уровне системы специфика ответа вновь ослабевает. На уровне организма в связи с его и индивидуальной реактивностью ответная реакция вновь обретает полноценную специфику.

2. Формирование патологических систем. В динамике развития болезни в организме происходит формирование патологических систем, то есть комплекса связанных между собой реакций, которые в совокупности приобретают новое свойство, выражающееся в стабильном существовании болезнетворного очага и формировании соответствующих патологических реакций.

Патогенез включает в себя все, что происходит после воздействия npичины. Причинно-следственная связь - ряд этапов, которые связаны между причинно-следственными отношениями. Т.е. изменения, возникшие в период заболевания, становятся причинами новых нарушений, а причины и следствия постоянно меняются местами. Смена причин и следствий иногда приводит к возникновению порочного круга. Это цепь причинно-следственных отношений, при которой следствие становится причиной, усугубляющей первоначальную. Пример о горной болезни. Гипоксия экзогенная в конечном итоге приводит к возникновению эндогенного типа гипоксии (сердечно-сосудистого и дыхательного)

Понятие о причинно-следственных связях в патогенезе представляет большой практический интерес, так позволяет врачу целеустремленно вмешиваться в разви­тие болезни. Среди звеньев патогенеза выделяют главные и второстепенные.

Ведущее (основное, главное) звено (или несколько звеньев) - тот процесс, который необходим для развертывания всех остальных (гипоксия при анемиях). Своевременная ликвидация главного звена приводит к устранению процесса в це­лом. Так, при сахарном диабете главным звеном является недостаток инсулина, при введении его исчезают другие проявления болезни (гипергликемия, кетоацидоз, ко­ма).

Патогенез болезней и большинства патологических процессов включает ком­плекс тесно взаимосвязанных местных и общих звеньев. Значимость этих двух ка­тегорий различна и нередко меняется по ходу формирования болезни. Например, ес­ли кариес поддается местному лечению - достаточно поставить пломбу. Если он яв­ляется следствием общих нарушений минерального и белкового обмена, то лечение должно быть общим.

Соотношение между общим и местным меняется во времени. Местное (фу­рункул) может распространиться и стать общим (сепсис). Общий патологический процесс, благодаря защитным силам, может отграничиться, локализоваться и исчез­нуть.

Основные принципы классификации болезней. В настоящее время насчи­тывается около тысячи болезней (нозологических форм). Классификация болезней основана на нескольких критериях:

1. Этиологическая классификация, основанная на общности причины для группы заболеваний (инфекционные, неинфекционные и т.д.)
2. Топографо-анатомическая, основанная по органному признаку (болезни сердца, почек и т.д.)
3. Классификация по возрасту и полу (детские болезни, болезни старческого возрас­та и т.д.)
4. Экологическая классификация исходит из условий обитания человека
5. По общности патогенеза (аллергические, воспалительные и т.д.)

6. На основе принципов лечения (хирургические, терапевтические болезни)

В развитии болезни выделяют 4 стадии:

1. Латентный период - это время, проходящее между моментом воздействия на организм патогенного фактора и появлением первых симптомов заболевания. Во время латентного периода происходит истощение первичных саногенетических ме­ханизмов. В случае развития инфекционного заболевания, этот период носит на­звание инкубационного, и связан не только с перенапряжением саногенетических механизмов, но и с накоплением возбудителя. Длительность латентного периода от нескольких часов до нескольких дней и лет (например, инкубационный период про­казы иногда длится до 10-15 лет и более).
2. Продромальный период - выявляются первые признаки заболевания, но­сящие неспецифический характер: общее недомогание, повышение температуры те­ла, озноб, головная боль и т.д. В этот период осуществляются защитно- физиологические меры, а в благоприятных случаях на этом этапе может наступить и выздоровление организма. Продолжается от нескольких часов до нескольких суток.
3. Период разгара - развиваются симптомы, характерные для данного забо­левания, характеризующиеся появлением типичной клеточной картины конкретной болезни, ограничением приспособительных механизмов организма.
4. Исходы болезни возможны следующие: выздоровление (полное и непол­ное), рецидив, переход в хроническую форму, смерть.

Выздоровление характеризуется преобладанием саногенетических меха­низмов над патогенетическими, постепенным исчезновением симптомов заболе­вания, нормализацией нарушенных функций, восстановлением нормальных отно­шений организма со средой. У человека выздоровление - это прежде всего восста­новление трудоспособности. Однако поскольку саногенетические механизмы еще не являются полностью восстановленными, в это время возможно возникновение ос­ложнений.

Выздоровление бывает полное и неполное. Полное выздоровление - это со­стояние, при котором исчезают все следы заболевания, и организм полностью вос­станавливает свои приспособительные возможности. Выздоровление не всегда означает возврат к исходному состоянию. В результате болезни могут появиться и со­храняться в дальнейшем изменения со стороны различных систем, в том числе им­мунной (стойкий иммунитет, состояние после аппендектомии и др.).

При неполном выздоровлении выражены последствия болезни. Они остают­ся надолго или даже навсегда.

САНОГЕНЕЗ (механизмы выздоровления) Термин саногенез происходит от латинского sanitas (здоровье) и греческого genesis (происхождение) и означает буквально «происхождение здоровья» - один из самых молодых в патофизиологической науке.

Выздоровление - активный процесс, комплекс реакций организма, возни­кающих с момента действия повреждающего фактора и направленных на устране­ние этого фактора, нормализации функций, компенсацию возникших нарушений и восстановление нарушенного взаимодействия с внешней средой на новом уровне. Выделяют 3 основные группы механизмов выздоровления:

1. Срочные (неустойчивые, «аварийные») защитно-компенсаторные реакции, возникшие в первые секунды и минуты после воздействия и представляющие собой главным образом защитные рефлексы, с помощью которых организм освобождается от вредных веществ и удаляет их (рвота, кашель, чихание, выделение адреналина и глюкокортикоидных гормонов при стрессе и т.п.).
2. Относительно устойчивые защитно-компенсаторные механизмы (фаза адаптации по Селье). К ним относятся:

а) включение резервных возможностей или запасных сил поврежденных и здоровых органов (например, дыхательной поверхности легких, клубочков почек и т.д.).

б) включение многочисленных аппаратов регуляторных систем, например, увеличе­ние числа эритроцитов при гипоксии и т.д.

в) процессы нейтрализации ядов.

г) реакции со стороны активной соединительной ткани, играющие роль в механиз­мах заживления ран при воспалении и т.д.

1. Устойчивые защитно-компенсаторные механизмы (компенсаторная гипер­трофия, репаративная регенерация и т.п.).

Ятрогенные заболевания (от греч. iatros- врач, ген), ятрогении, психические расстройства, обусловленные травмирующим влиянием высказывания и (или) пове­дения медперсонала; относится к психогениям. Психические травмы, вызывающие ятрогенные заболевания, являются главным образом следствием нарушения правил деонтологии. Ятрогенные заболевания проявляются преимущественно в виде невро­тических расстройств, с которыми связано появление у больного новых болезнен­ных ощущений. В происхождении ятрогенных заболеваний, решающее значение имеют повышенная внушаемость больного, а также его личностные особенности. Так, тревожно-мнительные черты характера способствуют появлению навязчивых мыслей о неизлечимой болезни. Развитию ятрогенных заболеваний могут благопри­ятствовать также различные предрассудки и предубеждения. Касающиеся здоровья, элементы недоверия к возможностям медицины, иногда страх перед медицинским обследованием.

**Общий адаптационный синдром. Роль гормональных механизмов в патогенезе неэндокринных заболеваний** (Лекция № IV).

1. Определение, понятие, причины и виды стресс-реакции.

2. Характеристика быстрого стресса. Характеристика долговременного 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 включиться 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 использовании 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) минералкортикоиды (ДОК - дезоксикортикостерон, альдостерон) - стероиды, регулируют водно-солевой обмен - задерживают натрий, выводят калий, задерживают в организме воду.

Влияние на воспаление: глюкокортикоиды - противоспалительные, 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 неврозы (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 тонусу мышц - чем выше тонус, тем выше степень стресса.

7. Определение содержания катехоламинов.

**ЛЕКЦИЯ 4**

**Болезнетворные действия факторов внешней среды**

**Глава I. Повреждающее действие механической и звуковой энергии**

Механическая энергия оказывает местное (растяжение, сжатие, удар) и общее повреждающее действие.

**1.1.Растяжение и разрыв.** Растяжимость (Е) = Прирост длины / исходная длина.

Растяжимость (прочность) в кг/кв см для кости равна 800, для сухожилий – 625, для сосудов -13-15, для мышц – 4-5.Она зависит также от возраста, физического состояния. Например, при патологии прочность снижается. Имеет значение характер удара, длительность травмы. Обьектами могут оказаться сухожилия, суставы, кости, полые органы (переполнение), сосуды (аневризмы).

**1.2. Сжатие (сдавление).**Устойчивость к сдавлению бедренной кости равна 1500 кг, большеберцовой кости – 1600 кг, межпозвонковых дисков у подростка -1400 кг, у пожилого человека – 640 кг. Более чувствительны мягкие ткани, так как нарушается кровообращение с дистрофией и некрозом. Синдром длительного раздавливания, когда подвергается все тело. Сразу после декомпрессии напоминает травматический шок. Далее наступает почечная недостаточность олигурия. В раздавленных тканях образуются «гормоны» повреждения-ионы калия, гистамин, креатин, миоглобин, повышается проницаемость стенок сосудов, возникают отеки, сгущение крови, затруднение кровообращения.

1.3. **Удар** – это механическое действие тела, находящегося в скорости. Последствие – повреждение тела в соответствии с характеристикой удара и места удара (мягкие ткани, кости, конечности, голова), множественные повреждения, ведущие к травматическому шоку, ранения, ушибы, сотрясения. Тяжесть определяется возможным повреждением жизненно важных органов, и осложнениями – кровотечения, повреждения нервов. Непосредственно после удара наступают срочные аварийные компенсаторные проявления в организме – сужение сосудов, повышение свертываемости крови, выброс кортикостероидов. При ранениях ударная волна выходит за пределы раневого канала.

**3.4. Повреждающее действие звука и шума.** Нормальная громкость для человека на уровне около 40-50 дБ. Превышение частоты колебания звука, то есть и громкости, а также длительности, оказывает негативное действие как на слуховой аппарат (до глухоты), так и на состояние ЦНС (расстройства психического состояния), вегетативного отдела (нейроциркуляторная дистония), ССС (сосудистые расстройства до коллапса).

**Действие ультразвука - тепловая и механическая.**

Ультразвук, когда частота колебаний выше 20кГц., применяется в диагностике, используя свойство его проходить в различных средах с разной скоростью. В незначительных скоростях повышает проницаемость капилляров и метаболизм тканей. Механическое негативное действие его проявляется, например, вызывает вращательные движения эритроцитов, гранул гранулоцитов. Вызывает явление кавитации – образование полостей в субклеточных структурах с последующим захлопыванием. Тепловой эффект по мере продвижения угасает. Действует избирательно - значительно на нервные волокна (боли). Продолжительное действие могут вызвать нервные и сосудистые расстройства.

**Глава II. Повреждающее действие ускорений и невесомости**

**2.1. Кинетозы** - болезнь ускорений или укачивание – вестибулярные расстройства (головокружение, тошнота, рвота, бледность, холодный пот, снижение АД, брадикардия.). Виды ускорений.

1.Прямолинейные; 2. Радиальное центростремительные при движении по окружности (виражи, пикирование, центрофуги, вращения). 3.Угловое ускорение при неравномерном движении по окружности. 4.Ускорение Кариолиса – равномерное движение по окружности или отрезка ее при одновременно центробежно или центростремительно (невесомость в космосе).

**Патогенез.** Рефлекторно на перемещение тканей через :

- ветибулярный аппарат (гребежки полукружных канальцев, пятна маточки и мешочки);

-проприорецепторы с мышц;

-механорецепторы с кожи;

-вецерорецепторы с внутренних органов;

-зрительные рецепторы –перемещение в пространстве.

Афферентные пути (вестибулярный нерв, зрительный нерв, блуждающий нерв, ретикулярная формация) достигают мозжечок, гипоталамус, вегетативные центры сосудов, внутренних органов, особенно желудок.

Перегрузка (N) = сила (F)/ масса (m).Это сила инерции тела по отношению к движущей силы. Перегрузки: продольные –голова – ноги (положительная нагрзка), ноги – голова (отрицательная нагрузка), поперечные – бок – бок, спина – грудь. В зависимости от направления инерции наступает симптоматика. Например,особенно тяжело отрицательная нагрузка – сильные головные боли, боли в глазах, кровоизлияния в склеру, боковые нагрузки вызывают затруднение дыхания. Перераспределение крови обусловливает местное расстройство кровообращения, которое в целом вызывает общую гипоксию. При пожительных продольных перегрузках дыхание углубляется, учащается, увеличивается МОД. При 6-7 кратных перегрузках кровоток в верхних долях легких прекращается, в средних- без изменений, в нижних – отеки.

Невесомость – отсутствует гравитация, но в теле давление на ткани сохраняется, но в меньшей степени (нагрузка на организм меньше, чем при перегрузках).

Можно выделить изменения сенсорные, вегетативные и моторные. Ве**гетативные** – неустойчивость АД, чаще снижено, в начале тахикардия, затем брадикардия, Дыхание вначале учащается, быстро нормализуется. затем урежается. Гидростатическое давление крови уравнивается по всему телу (на земле в ногах больше).Переполение предсердий с растяжением угнетает выделение антидиуретического гормона нейрогипофиза, что ведет увелечение мочевыделения с потерей воды и ионов натрия, Наступает дегидротация, уменьшение МОК. Уменьшается кальций в костях до 5%. Пищеварение особо не меняется. Масса тела несколько уменьшается за счет полиурии. Несколько уменьшается сила мышц.

**Сенсорные**- как укачивание, чувство крена, перевернутости, головокружение. Это связано с изменением афферентацией с рецепторов с кожи, мышц, вестибулярного и зрительного анализаторов

Но в меньшей степени.

Двигательные изменения незначительные, чаще координационные.

**Глава III. Повреждающее действие высоких температур**

Повреждение тканей происходит при 50 гр и больше. Стадии:1.Эритема (покраснение).2. Образование пузырей. 3.Поверхностный некроз.4.Глубокий некроз.

**Ожоговая болезнь.** Необширные ожоги не дают больших изменений (только лейкоцитоз). При обширных поражениях наступает ожоговая болезнь. Стадии:

-ожоговый шок (парвые минуты и часы),- ожоговая токсимия и инфекция (первие сутки), - ожоговое истощение (поздние сроки).

Патогенез. Сильная экссудация, потеря воды и переход ионок калия в плазму из клеток и ионов натрия из плазмы а клетки, что ведет сгущению крови, затруднению метаболизма и состояния потенциала в мебранах кардиомиоцитов. Наступает отрицательный азотистый баланс, так как много белка теряется с экссудатом, и одновременно с места поражения в кровь попадает много протеолитических ферментов, которые расщепляют белок в других местах. Могут формироваться аутоаллергия с сенсибилизацией организма. Характерны нефрозо-нефриты для ожоговой болезни. В крови лейкоцитоз, анемия. Нарастает остаточный азот.

Перегревание. При 20-30 гр теплоотдача радиационная = 55%, конвекционная = 15%, потом =27 %. При 35 гр потребление кислорода возрастает на 100%, распад белка на100%, увеличивается частота, сердцебиения и дыхания. Тепловой удар – это перегревание тела до 42 гр. Головные боли, слабость. Обьективно – отсутствие пота, горячее тело , бред, судороги, аритмия, брадикардия, редкое дыхание, сгущение крови, паралич дыхательного центра.

Солнечный удар. Наступает под влиянием солнечных лучей на голову (инфракрасные и ультрафиолетовые лучи действуют на мозговые оболочки). Клиника как теплового удара.

**ЛЕКЦИЯ 5**

**Глава IV.Повреждающее действие низких температур**

1. Общее охлаждение организма (гипотермия)

Предельно низкая температура, когда сохраняется возможность восстановление функции, называется биологическим нулем. Холодовый наркоз наступает, когда температура немного выше биологического нуля. У человека биологический нуль = 24-26 гр, холодовой наркоз = 31-35 гр.

Фаза компенсации – рефлекторно сужение периферических сосудов, дрожь (повышение мышечного тонуса), повышение метаболизма тканей и продукции тепла, то есть усиление теплопродукции и уменьшение теплоотдачи.

Фаза декомпенсации (ректальная температура ниже 27 гр.) – расширение периферических сосудов, дрожь прекращается, постепенно снижается темпы метаболизма (теплопродукция снижается, теплоотдача усиливается, тело охлаждае).

Сначала торможение коры, позже угнетается подкорки и бульбарных центров, АД в первое время сохраняется за счет сопротивления сосудов и уменьшения кровотока, затем падает из-за сердечной недостаточности, остановка дыхательного центра.

Безусловно смертельным является понижение температуры в прямой кишке до 17-20 гр.

Искусственная гипотермия (гибернация) с помощью фармсредств при операциях на сердце, мозге, легких.

**Простуда.** Провоцирует воспалительный процесс чаще в органах дыхания (сначало местно или общее охлаждение вызывает сужение сосудов, затем расширение с повышением проницаемости сосудов обусловливая отек, микробную интоксикацию). Возможны аллергические реакции.

В опытах с кроликами сенсебилизация с чужеродными белками с последующим охлаждением суставов вызывает гиперэргическое восполение (феномен Артюса).

**Глава V. Повреждающее действие ионизирующих излучений (И.И.)**

**5.1.Общая характеристика повреждающего действия ионизирующих облучений**

ИИ может действоватькак из вне, так и с внутренних органов, возможно комбинированное действие. Пользуются показателем относительной биологической эффективности ИИ (ОБЭ). ОБЭ альфа-излучения, нейтронов, и протонов в 10-20 раз выше рентгеновских излучений. Рентгеновское излучение взято условно за 1. Коэффициент ОБЭ можно определить по состоянию крови, функции половых желез, по летальной дозе.Реакция организма зависит от мощности и длительности излучения. Экспозиционная доза выражается в рентгенах (Р), поглощенная доза в радах (рад), в единицах СИ (Гй).

Механизм действиия.Можно выделить три этапа.

1- этап.Первичное действие ИИ (взаимодействие с водой организма с образованием свободных радикалов (гидроокись ОН, перекись водорода Н2О2).

2-этап. Вторичное действие связано разрыв связей в белках –SH группы, ненасыщенных связей в липидах, хромофорных групп азотистых оснований в ДНК.

3-этап. Влияние ИИ на клеточные структуры посредством усиления свободно-радикального окисления (СРО) и одновременным снижением окислительного фосфорилирования, то есть со вторичным накоплением свободных радикалов, которые разрушают клеточные мембраны митохондрий, лизосом ( с выходом ферментов ДНК-азы, РНК-азы, катепсинов, фосфотазы, гидралаз). Разрушение белков, ДНК нарушает метаболизм в тканях.Одновременно накапливаются радиотоксины как результат нарушения метаболизма нуклеиновых кислот, белков, жиров,клеточной регенерации. Последовательность степени поражаемости:

- органы кроветворения,

- половые железы,

- слизистая ЖКТ,

-кожа, кости, хрящи, эндотелий сосудов,

- паренхиматозные органы (печень, почки, ЖВС, легкие).

**5.2. Лучевая болезнь**

ИИ местно вызывает ожог, общее действие – лучевая болезнь.

При 100-1000 Р развивается острая лучевая болезнь преимущественным поражением красного костного мозга (костно-мозговая форма).

При 1000-2000 Р – кишечная форма ( рвота , тенезмы, кровавый понос, некроз слизистой кишечника, падение кроветворения, смерть на 7-10 день).

При 2000-8000 Р – токсемическая (сосудистая) форма (гемодинамические нарушения, олигурия, гиперазотемия, интоксикация, смерть на 4-7 сутки).

При выше 8000 Р – церебральная форма (судороги, парезы и параличи, поражение коры и гипоталамуса под влиянием радиотоксинов – гибель под лучом в течение часа).

Костно-мозговая форма острой лучевой болезни с преимущественным поражением органов кроветворения, выделяют 4 периода.

1- Первичная реакция (200 Р) – нейроциркуляторная дистония, усиление гормонов коры надпочечников, кратковременный нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, 1-2 сут.

2-Скрытый период при облучении 15-250 Р около 2 нед, при 300-500 Р 3-10 дней.

3-Период разгара болезни. Адинамия, высокая температура, кровоизлияния на коже, слизистых, возможны в сердце, головном мозге. Аутоинфекция, аутоинтоксикация, лейкопения, лимфопения, падает иммунитет (воспаление легких). Продолжительность 2-3 нед. В тяжелых случаях – смерть.

4-Период восстановления. Симптоматика исчезает, кроветворение восстанавливается. Однако возможен и переход в хроническую форму.

**Патогенез лучевого поражения**

Прослеживается следующая последовательность:

- ионизация внутренней среды, радиочувствительных тканей,

-раздражение интерорецепторов в местах радиопоражении,

-расстройство деятельности ЦНС (особенно нарушение условнорефлекторной деятельности, ослабление внутреннего, дифференцировочного торможения), которое сказывается на функционирование всего организма,

-расстройство функций подкорковых образований (гипоталамус, вегетативные центры),

-расстройство эндокринной системы (гипофиз, надпочечники),

-расстройство обменных процессов, реактивности, особенно иммунной.

**Хроническая лучевая болезнь**

Возникает как самостоятельная форма (длительное облучение малыми дозами), или как осложнение острой лучевой болезни. Выделяют легкую (умеренная лейкопения, тромбоцитопения, вегетативная дисфункция), среднюю (присоединяются расстройства кровообращения, пищеварения, гипоплазия в кроветворении), тяжелую формы по течению. Последствия: опухоли (лейкозы) или инфекционно-токсические причины смерти.

**ЛЕКЦИЯ 6**

**Глава VI. Повреждающее действие лучей солнечного спектра**

**6.1.Действие ультрафиолетовых лучей (УФЛ)**

УФЛ проникает в кожу до половины мм, оказывает местное и общее действие. Местное – первичная эритема (покраснение из-за раздражение лучей), которое проходит, появляется вторичная эритема (раздражение гистамином, ацетилхолином – продуктами повреждения).

Общее – расстройство кровообращения до коллапса из-за: 1- рефлекторное торможение нервной системы, 2- действие на нервную систему через хеморецепторы кожи , а также продуктами распада, 3-токсическое действие облученных холестерина и белково-липоидных комплексов крови на нервную систему.

Действие УФЛ усиливается фотосенсибилизаторами (холестерин,порфирины), наступает гемолиз эритроцитов.

Инфракрасные лучи прогревают и обжигают кожу на несколько мм при высокой интенсивности могут вызвать тепловой удар.

Видимые лучи поглощаются кожей и не проходят в глубь.

**6.2. Повреждающее действие излучения лазеров**

Лучи лазеря (получают с помощью оптическим квантовым генератором -ОКГ) не вызывает боли. В тканях обусловливают кавитацию, то есть превращает твердые и жидкие ткани в газообразное состояние, параллельно инактивирует ферменты на месте действия, а также оказывает термический и и токсический эффект. Применяют преимущественно в онкологии, офтальмологии. При передозировке может вызвать повреждение тканей.

**Глава VII. Повреждающее действие электрической энергии (переменный ток опаснее)**

Зависит от силы, напряжения и сопротивления тканей организма. Сухой неповрежденный роговой слой кожи выдерживает до 100 000 Ом (при увлажнении снижается). Если выше напряжение, нагрев, пот, а также «пробой» через роговой слой –ток проходит. При тонкой кожи пробой наступает даже при 30 вольт. Прохождение тока через сердце вызывает фибрилляцию, через голову – паралич дыхания. Чем дольше, тем тяжелее последствие. Ток 0,02 сек 1000 В безвредно, ток 1сек 1000 В смертельно. Жидкая среда - быстро проводит ток.

Патологические изменения при действии электрического тока. Местные и общее. Местное – знаки тока: на коже круглый, сероватого цвета, твердый волнообразным возвышением, вокруг ветвистый рисунок красного цвета (паралич капилляров).

Ожоги возникают на месте контакта – нагрев, особенно когда электрическая дуга.

Общее – потеря сознания, остановка дыхания, падение АД (стадия мнимой смерти), фибрилляция и остановка сердца (истинная смерть).

Остановка сердца -в результате фибрилляция желудочков, раздражение блуждающего нерва, внезапное сужение коронарных сосудов.

Остановка дыхания – в результате повреждение током дыхательного центра, резкое сужение сосудов продолговатого мозга, острая гипоксия из-за фибрилляции сердца.

При несмертельной электротравме: кратковременная потеря сознания и остановка дыхания, повышение АД. В последующем астенический синдром.

Механизмы действия тока.

1.Биологическое действие (сильное раздражение нервной, мышечной, секреторной ткани и в результате наступает фибрилляция сердца, переломы костей, повшение АД, непроизвольное мочеиспускание, дефекация, выброс катехоламинов.

2.Электрохимическое действие (гидролиз) – нарушается нормальное расположение ионов (калия, натрия, кальция, магния и белковых молекул) из-за полярности тока. Наступает расстройства потенциала покоя и потенциала действия, местное коагуляция и колликвация белков. Движение ионов при действии переменного тока низкой частоты (50-100 Гц) приводит к нарушению мембранного потенциала, проницаемости, При средних частотах (3000 Гц) уменьшается повреждающее действие, так как уменьшается путь пробегов ионов. При высоких частотах порядка сотен килогерц нет повреждающего действия.

3. Тепловое действие. Ожоги кожи, кости (жемчужные бусы).

4. Механическое.При очень высоком напряжении совместное тепловое и механическое действие вызывает взрывоподобный эффект (расслоение тканей, частей тела).

**Глава VIII. Повреждающее действие изменений барометрического давления**

**8.1. Действие пониженного барометрического давления (гипобария)**

Горы, негерметичные летательные аппараты, барокамеры. На высоте 6 км из-за расширения обьем газов увеличивается 2,15 раз, на высоте 10 км – 3,85 раз – боли в полостях (барабанная, пазухи полостных костей, желудок, кишечник), даже потеря сознания. 9000 м – газовая эмболия, 19000 – газы не успевают разноситься по сосудам, наступает тканевая и кожная эмфизема.

При этом снижается парциальное давление кислорода, и соответственно насыщение гемоглобина О2 (гипоксемия), что ведет к гипоксии, а в последующем одышке, цианозу, некоторой эйфории. Патогенез – недостаток кислорода раздражает хеморецепторы , дыхательный центр, далее гиперкапния заменяется гипокапнией, наступает алколоз, что ведет к снижению возбудимости дыхательного центра (периодическое дыхание типа Чейна- Стокса, Биота).

**8.2. Действие повышенного барометрического давления (гипербария)**

Подводный флот, водолазные, кессонные работы, барокамеры - в каждые 10,3 м глубины давление увеличивается на 1атмосферу, соответственно повышается растворимость газов в крови, значение имеют азот, кислород и само повышенное атмосферное давление – **компрессия**. Со стороны СО2 при этом негатива нет.

1.Атмосферное давление давит на барабанную перепонку, кишечник, периферические сосуды и из-за этого увеличивается кровенаполнение внутренних органов.

2. Высокая концентрация азота преимущественно влияет на нервную ткань – вначале наркотический эффект, затем токсический – головные боли, головокружение, галлюцинации, нарушение координации.

3. Гипербарическая оксигенация. Гипероксия. В норме кислородная емкость крови = 20,3 об/%. Из них 20 связан с гемоглобином, 0,3 растворенная фракция.Повышение давления на 1 атмосферу приводит растворению кислорода еще 2,3 мл/на 100 мл крови (в норме 2,3 мл/на 100 мл крови). При давлении 3 атмосферы оксигемоглобин не диссоциируется, так как достаточно растворенной фракции О2.

Примечание. Гипербарическую гипоксию используют в терапии.

В начале гипероксия компенсируется инактивацией сердечно-сосудистой системы и перераспределением крови в депо. Кислородное отравление в двух формах.

1.Легочная форма – воспалительноподобная реакция дыхательных путей,

2.Судорожная форма – вначале симпатический синдром (тахикардия, головная боль, головокружение), затем тонические и клонические судороги.

Механизм.

- Угнетение ферментной активности.

- Торможение синтеза АТФ.

- Образование свободных радикалов.

Декомпрессия. Растворимость газов уменьшается по сравнению с нормой, образуются пузырьки. Если они могут проходить через просвет капилляров, то нет проблем,если немогут, то эмболия азотистая (мышечные, суставные боли, нервные расстройства -атаксия, судороги). СО2 О2 пузырьки не дают, так как быстро связываются с гемоглобином.

**Нарушение транспорта кислорода и углекислоты (от легких к тканям).**

Причины: 1- уменьшения гемоглобина в крови, 2 – сердечно-сосудистая недостаточность, 3 – сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина.

СО2 в крови транспортируется в виде бикорбанатов, карбгемоглобина и незначительно свободно. Кислород – в виде оксигемоглобина. Кислород вытесняет СО2 в тканях и крови, и в воздухе, то есть кислород при связывании с тканям сильнее, СО2 более подвижнее – быстрее связывается с тканями. Поэтому кислород является и переносчиком СО2. Если мало гемоглобина, то СО2 слабо вытесняется из тканей и крови и результате наступает гиперкапния.

3.2.**Гипоксия –** недостаток кислорода в тканях, компенсируется за счет усиления функции крови, или кровообращения, или легочного дыхания (межсистемная кооперация). Типы гипоксии (по Петрову И.Р.):

I. Гипоксия из-за низкого парциального давления кислорода в воздухе.

II. Гипоксия при патологии в организме:

-дыхательный (легочной),

-циркуляторный (кровообращение),

-гемический (кровь),

-тканевый,

-смешанный.

Если атмосфера разрежена и низкое парциальное давление О2 наступает гипоксемия, далее из-за низкого градиента концентрации уменьшается переход кислорода из крови в ткани (высокогорье). Подобное наступает при недостаточной подачи кислорода аз аппаратуры в организм.

Гипоксия при патологии, например, отравление окисью углерода с образованием карбоксигемоглобина, которая образуется 300 быстрее, чем оксигемоглобин. Наличие 0,1 % в воздухе угарного газа больше половина гемоглобина переходит в карбоксигемоглобин. Образование метгемогобина при отравлениях нитритами, нитратами, мышьяковистым водородом, сульфаниламидами, фенацитиным, со снижением концентрации кислорода.

Острая гипоксия – при удушении, разгерметизации летательных аппаратов – в течении минуты или секунды.

Хроническая гипоксия- при заболеваниях, связанных гипоксемией.

**3.3.Нарушение функции организма при гипоксии.**

При гипоксии наступают типичные изменения.

Нервная система. Через 2-3 мин полного прекращения поступления кислорода в коре появляются очаги некроза, а в продолговатом мозге только через 10-15 мин. Клинически – в начале эйфория, затем торможение (сонливость), головная боль, головокружение, атаксия.

Дыхание. При резкой гипоксии одышка, может возникнуть периодическое дыхание Чайна-Стокса.

Кровообращение. Тахикардия, увеличение коронарного кровотока, увеличение МОК.

Обмен веществ. Усиление распада АТФ, с уменьшением его концентрации и концентрации креатинфосфата в нервной ткани. Снижение синтеза АТФ, преобладает гликолиз, накапливаются лактат, перуват, наступает ацидоз. В этих условиях снижается синтез фосфопротеидов, фосфолипидов и аминокислот, наступает отрицательный азотистый баланс. Накапливаются кетоновые тела (ацетон, азотоуксусная кислота, бета-оксимасленная кислота).

Одновременно снижается транспорт ионов – ионы калия накапливаются за клеткой, что ведет падению синтеза АТФ и ферментов.

Ткани, малочувствительные к гипоксии: мышечные и виды соединительных тканей (хрящи, кости, сухожилия).

**3.4.Компенсаторные механизмы при гипоксии.**

Рефлекторное усиление, повышение результативности дыхания, кровообращения, транспорта кислорода, тканевого дыхания.

- углубление дыхания, раскрытие резервных альвеол, капилляров, усиление альвеолярной ветиляции;

- тахикардия, увеличение систолического обьема, повышение тонуса сосудов с усилением кровотока;

- перераспределение крови в пользу мозга и сердца, эритроцитоз (повышение гемопоэза), повышение способности гемоглобина связывать кислород и отдавать кислород;

- повышено поглощение кислорода тканями, увеличение доли анаэробного окисления.

**Глава IX. Повреждающее действие химических факторов**

Выделяют:

- экзогенные (бытовые. промышленные, медикаментозные. боевые);

- эндогенные (аутотоксины).

Экзогенные. Механизмы:

-рефлекторное действие;

Непосредственно избирательное действие.

Рефлекторное – например, при действии раздражающих газов и паров наступает бронхоспазм; при попадании ядов в желудок наступает рвота; множественные болевые раздражения ядами может вызвать шок.

Непосредственно избирательное действие. Например, нервные яды – поражают синаптическую передачу (адренергические, холинргические вещества), синильная кислота поражает цитохромоксидазу, блокируя синтез АТФ.

Эндогеные.Механизмы:

- отравление ядами- продуктами метаболизма, которые должны были обезврежиаться печенью;

- токсические составляющие мочи при нарушении функции почек;

- задержка СО2 при пневмонии;

- всасывание токсинов из кишечника при непроходимости, длительных запорах;

-высокой концентрацией гуморальных веществ при заболеваниях ЖВС и обмена веществ.

**Патофизиология реактивности и резистентности организма. Биологические барьеры** (Лекция № V).

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, NН3, мочевина, 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 подьеме на высоту;

б) викарирование - 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, завершенный 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 (внеклеточной) 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 специализированных 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 который 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 кровоток и возвращают в кровь продукты обмена. Проницаемость ГЭБ в различных отделах неодинакова и может по-разному изменяться. Установлено, что в мозге имеются "*безбарьерные зоны*" (аrea 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 спиномозговую 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.

**Иммунитет. Патофизиология иммунитета** (Лекция № VI).

1. Понятие об иммунной системе, классификация иммунопатологических процессов.

2. B-тип иммунного ответа.

3. T-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 патофизиологии - **иммунопатология**.

**Классификация иммунопатологических процессов:**

I. **Защитно-приспособительные** реакции ИС:

1) **B-тип** иммунного ответа(ИО),

2) **T-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 B-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 T-хелперов, причем происходит **кеппинг** T-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 T-хелперы активируются, пролиферируют и дифференцируются в продуценты ИЛ-2. ИЛ-2 служит неспецифическим активирующим сигналом для T-B--хелперов, специфический сигнал тот же самый. T-B-хелперы необходимы как источники ИЛ-4, ИЛ-5 и антиген-специфических хелперных факторов.

Следующая фаза - **продуктивная** - активация и пролиферация покоящихся B-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 B-клетки памяти. Под действием ИЛ-2, ИЛ-5 и ИЛ-6 промежуточные формы B-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 T-B-хелперов. IgG через Fc IgG усиливают клональную экспансию T-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 T-типа (клеточно-опосредованный ио (КОИО)).**

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

1. **Индуцированная** T-клеточная цитотоксичность (ИКЦ) - опосредуется цитотоксическими T-лимфоцитами - (T-киллерами) - **ЦТЛ** ,

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

**Механизмы** индуцированной клеточной цитотоксичности. В индуктивную фазу первоначально происходит клональная экспансия T-индукторов ЦТЛ данной специфичности. Макрофаги презентуют им антиген и выделяют ИЛ-1. T-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 T-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 T-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 T-супрессоров аутореактивных клонов лимфоцитов.

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

б) иммунологическая толерантность "**высокой дозы**" отчасти опосредована активацией T-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. **T-клеточный иммунодефицит** :

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

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

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

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

III. **B-клеточный иммунодефицит**:

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

**Патофизиология аллергии** (Лекция № VII) 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), B-тип | Реакция замедленного типа (РЗТ), T-тип |
| 1) клинический синдром | анафилактический шок, аутоиммунные заболевания, отторжение трансплантата, контактный дерматит. | бронхиальная астма, крапивница, отек Квинке, мигрень, сывороточная болезнь, атопии. |
| 1) 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) | мононуклеарная (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 сенсибилизация. И 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 Fс (constant fragment) фиксируются на соответствующих рецепторах тучных клеток и базофилов; нервных рецепторах сосудов, гладких мышцах бронхов кишечника и форменных элементах крови. Другой конец молекулы Fаb antigen-binging fragment вариабельной 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, конъюнктива = 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. Тромбоцитактивирующие 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 клеток 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 Fс 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 С5б до С9. 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.

**Патофизиология аллергии** (Лекция № VIII) 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, тромбоцитактивирующего фактора, вызывающего агрегацию тромбоцитов на эндотелии и выделение из тромбоцитов гистамина и серотонина.

**Патофизиологическая стадия** : циркулирующие иммунные комплексы откладываются всего в сосудах клу- бочков 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 сенсибилизированных 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 апликации 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 сенсибилизированных 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** сенсибилизации:

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 патофихиологическую** стадию лечение зависит от типа аллергии.

2. **Десенсибилизация** - срочное снятие сенсибилизации 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.

**Джил, Кумбс. Типы аллергических реакции (резюме)**

1-Реагиновый (атопический, анафилактический – замедленного типа). АГ (пыльца растений, лекарства)-АТ оседают на тучных клетках, базофилах, макрофагах, тромбоцитах, гл. миоцитах. При повторном попадании в организм АГ ответ со стороны АТ выражается в виде выделения медиаторов (гистамин, серотонин, гепарин, кинины, хемотаксические факторы), которые поражают клетки. АТ – это реаген, Id E. (Бронхиальная астма).

2-Цитотоксический, цитолитический. АГ (куски клеток, бактерии, лекарства) оседают на клетках. Там формируются АГ-АТ . АТ разрушает АГ и вместе и клетку. (Гемолитическая анемия, азооспермия).

3-Иммунокомплексныц, прецепитиновый. АГ (белки). Формируются АГ-АТ комплексы, которые активизируют лейкоцитов, комплемента, появляются медиаторы аллергии, которые поражают клетки. (Феномен Артюса, рев. артрит).

4-Клеточно-опосредованный (туберкулиновый, Т-лимфоцитозависимый, замедленный тип). АГ (чужие белки, бактерии, лекарства) сенсибилизируют Т-лимфоциты. При повторном действии АГ превращает Т-лифоцит в Т-киллеры, которые действуют на клетки, несущие АГ. Одновременно выделяются медиаторы аллергии. (Контактный дерматит, коньюнктивит).

5-Рецепторно-опосредованный (стмилирующий). АГ (нейромедиаторы -ацетилхолин, гормоны – инсулин, тиреотропный гормон) действует на В-лимфоциты превращая их в плазмоциты, которые вырабатывают IgG, которые активируют или ингибируют гормоны.

**ЛЕКЦИЯ 14**

**Типические патологические процессы**

**Патологическая физиология периферического кровообращения и микроциркуляции**

Периферическое кровообращение –в мелких артериях, артериолах, капиллярах, венулах, мелких венах – определяется скоростью кровотока, обьемом кровотока, сосудистым сопротивлением.

Обьемная скорость крови Q = Артериально-венозная разность Р / Сосудистое сопротивление R.

Формы расстройства периферческого кровообращения:

-артериальная гиперемия,

- венозная гиперемия,

- ишемия,

- стаз.

**Глава I. Артериальная гиперемия (полнокровие)**

Это увеличение крови (обьемной скорости), протекающей по артериолам и капиллярам. Виды:

-функциональная – рабочая гиперемия, наступает по необходимости потребления кислорода, питательных веществ; при этом расширяются мелкие артерии и артериолы, там поднимается давление, раскрываются плазменные капилляры, (капилляры не могут расширяться), снижается сосудистое сопротивление, давление в капиллярах повышается, общее сечение капилляров увеличивается;

-патологическая, необусловлена потребностью метаболизма, это ответная реакция на повреждение, часто компенсаторного характера после ишемии – усиливается лимфоотток, повышается фильтрация жидкости из капилляров, наступает отек.

**Механизм.** При фунуциональной гиперемии – рефлекторное расширение сосудов, повышение содержания вазодилятаторов (ацетилхолина, гистамина). При патологической, кроме всего этого – появление аксон-рефлексов, которые замыкаются в пределах одного чувствительного аксона не распространяясь на ЦНС.

* 1. **Признаки ипоследствия артериальной гиперемии**

1.Цвет органа – красный, просвечивает оксигемоглобин.

2.Температура повышена – вследствие усиления кровотока и окислительных процессов.

3. Тургор (напряжение) – увеличение тканевой жидкости.

При патологической гиперемии (восполение, интоксикация, денервация) может произойти кровоизлияния. Опасные для ЦНС.

**Глава II. Венозная гиперемия (венозный застой)**

Причины:сопротивление для кровотока в систему крупных вен, недостаточность коллатерального оттока. Препятствия – тромбоз вен, недостаточная разность давления между артериями и венами (повышение давления в крупных венах при недостаточности правого желудочка сердца, сдавление вен снаружи, например.при беременности, опухолью).

Микроциркуляция при венозном застое крови.

Если перед припятствием кровяное давление повышается до уровня диастолического, кровь остановляется, движение крови происходит только при систоле (толчкообразное течение), если давление будет выше диастолического, то кровь продвигается обратно и движение вперед восстанавливается при систоле (маятникообразное течение).

При венозном застои венулы и примыкающие вены растянуты, кровонаполнение увеличено, линейная скорость и обьемная скорость крови снижены, повышене проницаемости сосудов, усилена транссудация. Симптоны венезной гиперемии – кислородная недостаточность тканей, недостаток необходимых компонентов питания, регуляции,отек, охлаждение и цианоз поверхностных органов, в результате наступает дистрофия (разрастание соединительной ткани).

Глава III. Ишемия

Это уменьшение крови в органе . Причины: 1.Значительное сосудистоя сопротивление в приводящих артериях, 2.Недостаточность коллатарального притока крови.

Причины увеличения сопротивления току крови в артериях:

- уменьшение просвета (компрессия, тромбоз, эмболия, ангиопазм, склеротческие и воспалительные изменения стеноксосудов),

-увеличение вязкости крови.

Комрессионная ишемия –сдавление опухолью, рубцом, инородным телом, жгутом, повышение внутричерепного давления, внутриглазного давления.

Тромбоз – прижизненное свертвание крови в просвете сосуда, чаще в венах, аневризме артерии, когда повреждение стенок сосудов атероматозными язвами, бляшками, воспалением.

Эмболия - закупорка сосуда эмболом, то есь, частицати, которые повали в кровь. Эмболы могут быть оторвавшиеся тромбы, опухоли, капельки жира при переломе костей, пузырьки воздуха, с томпанадой правого желудочка, при декомпрессий барометрического давлния . Локализация – в артериях малого круга из правого сердца, в артериях большого круга из левого сердца, в системе воротной вены.

Ангтоспазм – длительная констрикция сосудов, чаще артерий. Причины:

- повышение норадреналина и сиротонина,

- нарушение реполяризации мебраны миоцитов,

- нарушение переноса ионов кальция или сократительных белков миоцитов.

Микроциркуляция при ишемии. Снижение давления крови в мелких артериях обусловливает сужение их, результат – падение линейной и обьемной скорости кровотока. Одновременно многие капилляры становятся плазматическими (перераспределение эритроцитов), число функционирующих капилляров падает. Жидкость просачивается во внутрь капилляров, лимфоотток останавливается.

Признаки ишемии – цвет органа бледный, температура, обьем уменшенный из-за ослабления кровонаполнения. Последствия – нарушение снабжения кислородом, питательными и регуляторными веществами, накопление продуктов метаболизма.

Компенсация при ишемии (коллатаральное кровообращение). Уровень благоприятного исхода зависит от масштаба коллатаралей. Анатомические условия:

- наличие анастомозов между артериями до ишемии,

- в органах, где мало анастомозов, коллатарали осуществляется только на уровне капилляров, тогда наступает инфаркт.

Функциональные особенности органа :

- продукты метаболизма при ишемии вызывают раскрытие коллатаралей, расширене сосудов, скорость кровотока по коллатаралям усиливается. Имеет значение исходное состояние сосудов и органа, организма. В благопрятных условиях артерии ишемического участка перестраиваются –увеличивается просвет, устраняется ишемия.

Изменения в тканях и последствия ишемии. Накапливаются промежуточные продукты метаболизма – молочная, пировиноградная кислоты, наступает ацидоз. Особенно опасно ишемия в ЦНС – парезы, параличи. Следующее опасное место сердце, почки. Если кровоток не восстанавливается наступает инфаркт (некроз ткани). Белый инфаркт, когда полная закупорка артерии (просачивается только плазма), там, где слабые коллатарали (селезенка, сердце, почки). Красный инфаркт, геморрагический – белый с красной каймой (кровь из разрушенных сосудов). Результат ндостаточность кровообращения, сгушение крови.

**Глава IV. Стаз**

Это – местная остановка кровотока в микроциркуляторном русле. В расширенных капиллярах кроь останавливается, эритроциты сгущены, гемолиза и свертывания нет. Процесс обратим. Вижы:

- ишемический стаз – нет притока крови из артерии,

- застойный стаз - нет оттока крови через вены,

- истинный капиллярный стаз – поражение, воспаление капилляров (влияние высоких и низких температур, высыхание капилляров, кислот, кротонового масла, скипидара, множество при сыпном тифе).

Механизм истинного капиллярного стаза. Непосредственная причина – внутрикапиллярная агрегация эритроцитов, ведущая к остановке кровотока – масштабы разные. Факторы вызывающие:

-химические факторы – внешнее повреждение капилляров – увеличение в крови альбуминов и фибриногена – усиленная агрегация эритроцитов,

- химические факторы –внутри капилляров повреждение эритроцитов, ведущее к агрегации.

-влияние нервных импульсов, спазм артериол способствуют стазу, гистамин снижает агрегацию эритроцитов.

Стойкие стазы могут привести некрозу, степенью опасности какой орган

.

Механизм ответа острой фазы

Любое повреждение, вызывает реакции, которые обозначены как «ответ острой фазы». Эти - нарушения, обусловленные вовлече­нием в реакцию нервной, эндокрин­ной, иммунной и кроветворной си­стем, к которым относятся: лихорадка; сонливость; потеря аппетита (анорексия); безразличие к окружающему; боли в мышцах (миалгия) и суста­вах (артралгия). При этом наблюдается:

нейтрофильный лейкоцитоз со сдви­гом влево; ускорение СОЭ;

активизация фагоцитоза (усиление кислородного метаболизма, поглоти­тельной и бактерицидной активности нейтрофилов, моноцитов, макрофагов);

изменение концентрации и соотно­шения сывороточных белков — повы­шение уровня белков острой фазы, снижение содержания альбумина и трансферрина;

активация системы комплемента; активизация системы свертывания крови; повышение содержания в сы­воротке крови ряда гормонов (адренокортикотропного гормона (АКТГ), вазопрессина);

отрицательный азотистый баланс;

изменение содержания микроэле­ментов в сыворотке крови (снижение уровня железа и цинка, повышение уровня меди).

Ответ острой фазы обусловлен воз­действием бактериальных, грибковых и вирусных инфекций, острых и хро­нических заболеваний неинфекцион­ной природы, а также ожогов, травм, ишемических повреждений тканей, неопластического роста и др.

Системные реакции, составляющие суть ответа острой фазы, связаны с синтезом в организме специальных медиаторов, (провоспалительные цитокины). Эти медиаторы попадают в кровоток и условием для их воздействия на клет­ки-мишени является присутствие на поверхности последних соответствующих рецепторов. К числу важнейших медиаторов ответа острой фазы отно­сятся ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухолей (ФНО-а).

Спектр клеток-мишеней так же ши­рок, как и спектр клеток продуцен­тов. К ним относятся кроветворные клетки, практически все клетки иммунной системы, включая моноциты, макрофаги и лимфоциты, клетки со­судистого эндотелия, гепатоциты, в случае ИЛ-1 — клетки гипоталамуса и гипофиза и т.д. Действие всех рассматриваемых цитокинов носит преимущественно за­щитный характер, однако в тех случа­ях, когда стимул к их выработке и активации клеток-мишеней бывает слишком интенсивным, эффект ци­токинов может стать деструктивным. Это проявляется в развитии местного повреждения тканей вследствие раз­вития чрезмерно интенсивного воспа­ления, а также индукции программи­рованной гибели клеток.

Белки острой фазы Ответ острой фазы характеризует­ся существенным увеличением содер­жания в сыворотке определенных бел­ков, которые получили название бел­ков острой фазы У человека к ним причисляют С-реактивный бе­лок, сывороточный амилоид А, фиб­риноген, гаптоглобин, а-1-антитрип­син, а-1-антихимотрипсин и другие — всего около 30 белков (синтез в печени).

Существуют белки, содержание которых в сыворотке во время ответа острой фазы снижается. Такие белки иногда называют негативными белка­ми острой фазы. К ним относятся, в частности, альбумин и трансферрин.

С-реактивный белок (СРВ) СРБ взаимодействует с полисахаридными и липидными компонентами поверх­ности микробов, прежде всего с фосфорилхолином. В то же время, он не способен взаимодействовать с фосфорилхолином соматических клеток хо­зяина.

С-реактивный белок действует как опсонин, поскольку его связь с мик­роорганизмами облегчает поглощение их фагоцитами хозяина; активирует комплемент, способствуя лизису бак­терий и развитию воспаления; уси­ливает цитотоксическое действие макрофагов на клетки опухолей; сти­мулирует высвобождение цитокинов макрофагами.

Содержание СРБ в сыворотке кро­ви быстро нарастает в самом начале инфекционных и неинфекционных болезней (от 1 мкг/мл до более чем 1 мг/мл) и быстро снижается при вы­здоровлении. Поэтому СРБ служит до­статочно ярким, хотя и неспецифи­ческим маркером повреждений.

Сывороточный амилоид А (САА) -Он находится в сыворотке

крови в комплексе с липопротеинами высокой плотности и вызывает адге­зию и хемотаксис фагоцитов и лим­фоцитов, способствуя развитию вос­паления в пораженных атеросклерозом сосудах.

Продолжительное увеличение со­держания САА в крови при хрониче­ских воспалительных и неопластиче­ских процессах предрасполагает к амилоидозу.

Фибриноген — белок системы свер­тывания крови; создает матрикс для заживления ран, обладает противовос­палительной активностью, препят­ствуя развитию отека.

Церуплазмин (поливалентная оксидаза) — белок, содержащий медь про­тектор клеточных мембран, нейтрали­зующий активность супероксидного и других радикалов, образующихся при воспалении.

Гаптоглобин — связывает гемогло­бин, а образующийся при этом комп­лекс действует как пероксидаза — фермент, способствующий окислению различных органических веществ пе­рекисями. Конкурентно тормозит катепсин С и катепсины В и L.

Ингибиторы активности фермен­тов — так называемые антифермен­ты — сывороточные белки, которые ингибируют протеолитические фер­менты, проникающие в кровь из мест воспаления, где они появляются в ре­зультате дегрануляции лейкоцитов и гибели клеток поврежденных тканей. К ним относится а-1-антитрипсин, который подавляет действие трипси­на, эластазы, коллагеназы, урокиназы, химотрипсина, плазмина, тром­бина, ренина, лейкоцитарных протеаз. Недостаточность а-1-антитрипсина приводит к разрушению тканей фер­ментами лейкоцитов в очаге воспа­ления.

Другой известный антифермент а-1-антихимотрипсин — оказывает действие, сходное с таковым а-1-антитрипсина.

Трансферрин — белок, обеспечива­ющий транспорт железа в крови. При ответе острой фазы его содержание в плазме снижается, что приводит к гипосидермии. Другой причиной гипосидермии при тяжелых воспалитель­ных процессах может быть усиленное поглощение железа макрофагами и повышение связывания железа лактоферрином, который синтезируется нейтрофилами и содержание которо­го в крови увеличивается параллель­но с увеличением содержания нейтрофилов. Одновременно со снижени­ем содержания трансферрина усили­вается синтез ферритина, что способ­ствует переходу лабильного железа в ферритиновые запасы и затрудняет использование железа. Снижение сы­вороточного железа препятствует раз­множению бактерий, но в то же вре­мя может способствовать развитию железодефицитной анемии.

Главные медиаторы ответа острой фазы

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) — это мно­гофункциональный (плейотропный) цитокин, обнаруженный впервые как продукт лейкоцитов, вызывающий лихорадку при введении животным. Он относится к семейству, состоящему из трех структурно родственных пепти­дов: интерлейкина-la (ИЛ-1а); интерлейкина-1(3) (ИЛ-1(3) и антагониста рецептора для ИЛ-1.

Интерлейкин-1 секретируют мно­гие клетки: моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, В-клетки, натуральные киллерные клетки, фибробласты, дендритные клетки кожи, мезангиальные клетки почек, клетки глии, нейроны. Способ­ностью секретировагь ИЛ-1 обладают также некоторые опухолевые клетки.

Интерлейкин-1 стимулирует им­мунную систему: активирует Т-клетки В-клетки, способствуя их пролифера­ции и дифференцировке в плазмати­ческие клетки, продуцирующие анти­тела.

системы под влиянием ИЛ-1 является предупреждение избы­точной активации иммунной системы. Этот цитокин воздействует на цент­ральную нервную систему. Появление в мозге ИЛ-1 вызывает лихорадку, сонливость, снижение аппетита, ади­намию, снижение интереса к окружа­ющему, депрессию, меняет функцию эндокринной системы. Он активизи­рует ось «гипоталамус — гипофиз- надпочечники», вызывает высвобож­дение гипоталамусом аргинин-вазопрессина. В то же время он ингибирует секрецию пролактина, снижает сек­рецию гонадотропина и половых сте­роидных гормонов. Одним из важных последствий изменения функций эн­докринной

Интерлейкин-1 действует как гемопоэтин на стволовые клетки костного мозга в присутствии ИЛ-3 и других факторов гемопоэза, что приводит к нейтрофильному лейкоцитозу со сдви­гом влево и к увеличению содержа­ния тромбоцитов в крови. ИЛ-1 сти­мулирует секрецию других цитокинов, участвующих в ответы острой фазы, прежде всего ИЛ-6 и ФНО-а.

В организме человека существует сложная система регуляции потенци­ально повреждающего действия ИЛ-1. В крови здоровых и больных людей циркулируют растворимые рецепторы ИЛ-1, которые являются внеклеточ­ными фрагментами цитоплазматических рецепторов ИЛ-1 типов I и II. Оба растворимых рецептора связывают сво­бодный ИЛ-1, предупреждая тем са­мым его взаимодействие с мембран­ными рецепторами.

Другим важным элементом систе­мы регуляции действия ИЛ-1 являет­ся естественный антагонист рецепто­ра ИЛ-1. Несмотря на существование указан­ных механизмов сдерживания провоспалительной активности ИЛ-1, при некоторых обстоятельствах он секретируется в чрезмерных количествах, что вызывает разрушение тканей, сте­пень которого может превышать пер­воначальное повреждение. В таких слу­чаях продукция ИЛ-1 становится фак­тором, определяющим все дальнейшее течение болезни. Значительное увели­чение сывороточного ИЛ-1(3) обнару­живается при септическом шоке — клиническом синдроме, возникающем при тяжелых бактериальных инфекци­ях.

Имеются веские доказательства уча­стия ИЛ-1 в повреждении тканей при воспалительных болезнях кишечника, почек, в гибели В-клеток поджелудоч­ной железы при инсулинзависимом сахарном диабете, в развитии атеро­склероза и в патогенезе многих других болезней. Представлены данные о том, что ИЛ-1 способствует прогрессии миелолейкоза.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) — много­функциональный (плейотропный) цитокин, идентифицированный впер­вые как секретируемый Т-клетками фактор, вызывающий конечную дифференцировку В-клеток в плазмати­ческие клетки,

К числу клеток-продуцентов ИЛ-6 относятся макрофаги, фибробласты, клетки сосудистого эндотелия, эпите­лиальные клетки, моноциты, Т-клет- ки, кератиноциты кожи, клетки эндо­кринных желез, глиальные клетки и нейроны дискретных областей мозга.

Стимуляторами синтеза ИЛ-6 яв­ляются вирусы, бактерии, эндотокси­ны, липополисахариды, грибы, про- воспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО-а. Интерлейкин-6 секретируют также многие формы опухолевых кле­ток (клетки остеосаркомы, карцино­мы мочевого пузыря, шейки матки, миксомы, глиобластомы). В отличие от нормальных клеток опухолевые клет­ки продуцируют ИЛ-6 постоянно без внешней стимуляции.

Интерлейкин-6 является главным стимулятором синтеза и секреции гепатоцитами печени белков острой фазы. Кроме того, он активирует ось «гипоталамус — гипофиз — надпочеч­ники», вызывая секрецию кортико- тропинвысвобождающего фактора нейронами гипоталамуса и непосред­ственно воздействуя на клетки перед­ней доли гипофиза. Подобно ИЛ-1, ИЛ-6 опосредует лихорадочный ответ на эндотоксин, стимулирует пролифе­рацию лейкоцитов в костном мозге.

Интерлейкин-6 необходим для ко­нечной дифференцировки активиро­ванных В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие антитела, он усиливает продукцию некоторых классов иммуноглобулинов зрелыми плазматическими клетками, стимули­рует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, увеличивает продук­цию интерлейкина-2 зрелыми Т-клет­ками.

Интерлейкин-6 относится к семей­ству гемопоэтических цитокинов. Он обладает свойствами фактора роста и дифференцировки для мультипотент- ных стволовых клеток, стимулирует рост гранулоцитов и макрофагов.

Хотя первичная роль ИЛ-6 состоит в активации процессов восстановле­ния нарушенного гомеостаза, его из­быточная продукция способствует по­вреждению тканей. Так, существует прямая корреляция между степенью увеличения ИЛ-6 и прогрессией ауто­иммунного ответа. Интерлейкин-6 спо­собствует воспалительному поврежде­нию суставов при ревматоидном арт­рите. Длительное повышение уровня ИЛ-6 в крови может быть причиной активации остеокластов, разрушаю­щих костную ткань.

фактор некроза опухо­лей (ФНО-а) — впервые был обнару­жен как агент, способный уничтожать опухолевые клетки in vitro и вызывать геморрагический некроз транспланти­рованных опухолей у мышей in vivo. Этот же агент оказался ответственным за кахексию, развивающуюся при тяжелых хронических болезнях, что дало ему второе название «кахектин».

Клетками-продуцентами ФНО-а являются прежде всего макрофаги, а кроме того, Т-, В-клетки, Т-киллеры, нейтрофилы, эозинофилы, астроциты, тучные клетки.

Продукция ФНО-а может быть вы­звана бактериальными токсинами (липополисахаридами, энтеротоксином), вирусами, микобактериями, грибами, паразитами, активированными ком­понентами комплемента, комплекса­ми «антиген —антитело», цитокинами (Ш1-1, ИЛ-6, ГМ-КСФ).

Фактор некроза опухолей а облада­ет мощным провоспалительным дей­ствием, которое обнаруживается преж­де всего в местах его высвобождения. Он активирует лейкоциты, вызывает экспрессию молекул адгезии на мемб­ране эндотелиальных клеток микроциркуляторных сосудов, способствуя тем самым миграции лейкоцитов из крови во внеклеточный матрикс; сти­мулирует секрецию лейкоцитами ак­тивных метаболитов кислорода; сти­мулирует участвующие в воспалении клетки к секреции провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6, у-интерферона. Во время зажив­ления раны ФНО-а содействует про­лиферации фибробластов, стимулиру­ет ангиогенез.

Фактор некроза опухолей усилива­ет пролиферацию Т-клеток, пролифе­рацию и дифференцировку В-клеток, стимулирует рост натуральных килле­ров, усиливает их цитотоксичность. ФНО-а — один из важных факторов защиты от внутриклеточных патоге­нов, он обладает противовирусной активностью, замедляет рост или вы­зывает геморрагический некроз опу­холей in vivo, цитотоксичен для мно­гих линий опухолевых клеток in vitro.

В то время как все перечисленные действия ФНО-а направлены на вос­становление нарушенного гомеостаза, избыточная продукция его взывает системные токсические эффекты, Гиперпродукция ФНО-а может вызвать и другие угро­жающие жизни расстройства, вклю­чая острый респираторный дистресс- синдром взрослых, множественные некрозы в желудочно-кишечном трак­те, некроз эпителия почечных каналь­цев, кровоизлияния в надпочечники.

Увеличение концентрации ФНО-а в меньшей степени, но на более дли­тельный период вызывает анорексию, лихорадку, кахексию, обусловленную усиленным катаболизмом белка и ис­чезновением жировых запасов, обез­воживание, синтез белков острой фазы в печени, резистентность к инсулину.

Как острый, так и хронический эффекты ФНО-а являются следстви­ем его непосредственного действия на клетки-мишени и действия дру­гих веществ, высвобождение которых ФНО-а стимулирует. Так, острое ток­сическое действие высокой концент­рации ФНО-а связано с его прямым цитотоксическим действием на мно­гие клетки, включая клетки сократительного миокарда, гладкие мышцы сосудов и клетки сосудистого эндоте­лия, и с высвобождением таких био­логически активных веществ, как катехоламины, глюкагон, АКТГ, кортизол, ИЛ-1, ИЛ-6, у-интерферона, фактора активации тромбоцитов, эйкозаноидов.

В сыворотке и в моче больных опу­холями, СПИДом, сепсисом обнару­жены фрагменты внеклеточных доме­нов обоих типов рецепторов, извест­ные как ФНО-связывающие белки. Концентрация этих белков в крови существенно возрастает в условиях избыточной продукции ФНО-а. Бел­ки связываются с ФНО-а во внекле­точной жидкости, препятствуя тем са­мым взаимодействию ФНО-а с цито- плазматическими рецепторами и пред­упреждая цитотоксическое действие ФНО-а на клетки..

**Патофизиология воспаления** (Лекция № IX) 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+, Ca2+, Cl-; гиперонкия - повышение количества белковых молекул из-за распада крупных на более мелкие; гипериония 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 плазминоген 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 С3а и С5а 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 вазодилятаторов. 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 кровоток 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 яркокрасную 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 венулах 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.

**Патофизиология воспаления** (Лекция № X) 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 место эмиграции лейкоцитов являются посткапиллярные венулы. 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 хематтрактантов. Наиболее сильными хематтарактантами являются липополисахариды, входящие в состав бактериальных эндотоксинов. К наиболее сильным эндогенным хематтрактантом относятся фрагменты активируемого при воспалении комплемента, особенно С5а, лейкотриен В4, 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 хематтрактантами. 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 хематтрактантов 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 хематтрактантов 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 многоразового 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 бактериостатические 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 аксессуары воспалительной реакции.

**Диагностика воспаления** - на видимых участках тканей оно проявляется вышеуказанными признаками: покраснение, повышение температуры, припухлось, 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).

**Лихорадка** (Лекция № XI).

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. **термочуствительная** 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 холодовых 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 доходить 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 наркоз 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 доходят 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 гипертонии 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 сенсибилизированными 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 Е2 в нервных клетках гипоталамуса и возбуждение симпатоадреналовых 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 теплорегуляции 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 снижение температуры.

Состояние центров теплорегуляции находит отражение в характере температурной кривой:

● лихорадка **постоянного** **типа** свидетельствует об устойчивом - оптимальном возбуждения 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 истощения 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.

**Гипертермия** (Лекция № XII).

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 кровоток в коже человека может возрости от 1 до 100 мл/мин на 100 см3. 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 симпатоадреналовых 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 кровообращение и кислородному голоданию. Ведущими звеньями патогенеза теплового удара является расстройства 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 гиперемию и отек оболочек и ткани мозга, множественные кровоизлияния. Как правило, наблюдается полнокровие внутренних органов, мелкоточечные кровоизлияния под плевру, 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 a-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, коффеин, строфантин, лобелин, капельные клизмы. При необходимости - аминазин, димедрол, противосудорожные, при показании - разгрузочная спиномозговая 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 Ca2+ - симпатоадреналовый кризис и возникает **симпатоадреналовая** 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 быстронарастающий метаболический ацидоз, гиперкалиемия, анурия, повышение в крови креатининфосфатазы, альдолазы, миоглобина.

**Патогенетическая терапия** состоит в торможении симпато-адреналовых 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 фосфолирования, 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 - эктренно 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 солнцепеке, 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 растройством 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.

**Патологическая физиолгия тканевого роста**

Глава I.Нарушения эмбрионального и постнатального роста

* 1. Определение понятия «патологический рост

Рост всего организма или его составляющих считается патологическим, еслион становится вредным, не несет полезного в существовании в окружающей среде. Физический рост закачивается примерно в 21 лет.

1.2.Нарушение эмбрионального роста. Может происходить очень рано, например, вследствие деления на две части зиготы могут развиваться однояйцевые близницы.

Уродства. Например, сращение двух плодов вследствие отделения части бластулы. Под влиянием различных механических, токсических, инфекционных, лучевых влиянии возникают нарушения развития эмбриона (уродства), даже прекращение (выкидыши).

* 1. Нарушение постнатального роста

Ненормальный быстрый рост и развитие (гигантизм)

Причина:

-повышение содержания соматотропного гормона эозинофильных клеток передней доли гипофиза, поражение гипоталамо-гипофизарной системы, например при опухолях передней доли гипофиза; ускорение развития может привести к преждевременном половому развитию;

-евнухоидизм при гипофункции половых желез.

Задержка роста (карликовый рост – нанизм):

-рост у мужской особи ниже 130 см, у женской особи ниже 120см;

-повреждение промежуточногомозга;

-белковый голод;

-атрофия передней доли гипофиза;

-гипофункция щитовидной желез;

- наследственные болезни(болезнь Дауна).

Особй вид хонродистрофия – поражение эпифизарного хряща конечностей – маленькие короткие конечности. Голова, туловище нормальное. Умственные способности нормально.

Глава II. Гипербиотические процессы

К ним относятся: 1) гипертрофия и еипеплазия клеток, органов и тканей; 2) регенерация – возрождение клеток, органов и тканей; 3) опухоли.

2.1. Гипертрофия.

- рабочая гипертрофия: мышц прифизической тренировки, молочной железы пр лактации, матки при беременности.

- Заместительная (компенсаторная) гипертрофия – наступает после удаления одного из парных органов (почки, легие, надпочечники).

- регенерационная гипертрофия – например, восстановление, но не полностью, после удаления части органа (печени, поджелудочной железы, селезенки);

-корреляционная гипертрофия – например, увеличение гипофиза после удаления щитовидной железы..

Нарушения функции органов при гипертрофии.

Полного восстановления после гипертрофии не происходит, максимум на 70-80 %. Первая фаза – недостаточность функции по сравнении с функцией обоих органов. Вторая фаза – функция постеренно восстановляется.

Компенсаторная гипертрофия происходит путем пролиферации клеточных структур (повышение масштабов и скорости клеточного цикла у же на 2 сутки у крыс). Процесс в другом легком после удаления начинается с растяжения альвеол, затем клеточеое размножение, выработка зластических и коллагеновых волокон, формирование новых альвеол аценусов. Влияние оказывает и общее состояние организма, полноценность ухода и питания.

Компенсаторная гипертрофия на почках отмечено и без удаления, при нарушении функции (пиелонефрит, гидронефроз) в одной почке. Установлено тормозящее влияние на гипертрофию гормонов коры надпочечников.

2.2. Регенерация (восстановление)

Физиологическая регенерации – постоянное обновление клеточноного и межклеточного компонентов тканей в норме. Осуществляется в процессе клеточного цикла (разлочные виды размножения и синтеза межклеточного вещества).

Патологическая регенерация – восстановление тканей после повреждения.

Соединительные ткани: на месте повреждения формируется рубец (после воспалительного процесса).

Эпителиальные ткани: поврежденный участок покрывается эпителием полностью, но отсутствуют придатки –вололсы.

Мышечные ткани: гладкие миоциты кардиомиоциты размножаются, одноко поврежденный участок закрывается соединительнотканным рубцом. Скелетные мышечные волокна регенерируют путем почкования,олного восстановления после повреждения может не произойти – образуется соединительнотканный рубец.

Нервная ткань. Отростки нейронов, расположенных вне ЦНС после перерезки, повреждения регенерируют по ходу трубочки из шванской оболочки. Если швановкая оболочка прерывается, то формируется невринома, вызывающие каузальгию вследствие раздражения окружающими тканями. Нервные отростки в ЦНС не восстонавливаются,так как нет шванновских клеток. На месте повреждения в ЦНС формируется глияльный рубец.

2.3. Обмен веществ в регенерирующей ткани

После повреждения в тканях наблюдается:

- распад повреждннных тканей при действии протеолитических ферментов, освобожденных из лизосом поврежденных клеток. А также из нейтрофилов, макрофагов;

- усиление метаболизма регенерирующих тканей – окислительное фосфорилирование (активация цитохромоксидазы, сукцинатдегидрогеназы), сборка белковых молекул (активация транспортных, рибосомальных рибонуклеиновых кислот);

- в регенерирующей ткани преобладает анаэробное окисление, поэтому накапливются молочная, пировиноградная кислоты, создается ацидоз.

2.4. Механизмы регенерации

Стимуляторы грануляции «десмоны»:

-продукты распада поврежденных тканей – протеазы, полипептиды, низкомолекулярные белки;

-продукты распада нейтрофилов - «трефоны».

-десмоны специфичны по тканям, активность их зависит от лизкород, возраста, условий (уход, питание, витамины).

Железы внутренней секреции. Гормоны щитовидной железы, гипофиза, поджелудочной железы, половых желез способствуют заживлению. Минералокортикоиды стумулируют, глюкокортикоиды угнетают.

Нервная система. Повреждение коры, вентромедиального ядра гипоталамуса затрудняет заживление. Трофические язвы на конечностях обусловлены нервнососудистым обстоятельством, связанным вегетативной иннервацией.

2.5. Заживление ран

Это типичный пример патологической регенерации тканей.

Заживление первичным натяжением. Края раны склеиваются фибрином, образуется корка – струп. Подним наступает эпителизация. Восстанавливается соединительная ткань по типу слабого воспаления (нейтофильная фаза, макрофагическая фаза, фибробластческая фаза).

Заживление вторичным натяжением. Края раны широкие и поэтому заполняются грануляционной тканью, который состоит из свежих клеточных элементов и межклеточного вещеста рыхлой соединительной ткани, капилляров. Грануляция служит барьером против инфекции (содержит много фагоцитов). Через определенное время место раны занимает зрелая рубцовая ткань в отличие грануляции которая преимущественно состоит из колагеновых и эластических волокон.

Глава III. Трансплантация органов и тканей

Трансплантация – пересадка органа или ткани.

Аутотрансплантация – в пределах одного человека или животных – кожи (филатовский стебел) кишечника для пищевода.

Гомотрансплантация – пример, переливание одногруппной крови. Широко прменяются пересадка органов у людей с одного на другой (почки, суставы, даже сердце) при подавлении тканевой несовместимости с помощью иммуннодерессантов.

Гетеротрансплантация – из одного вида в другой, эффект временный, за счет продуктов разложения трансплантата, почти не практикуется.

Воздействие организма рецепиента на пересаженную ткань.

Для трансплантата характерны:

-почти полная денервация (за исключением собственных вегетативных узлов и нервов);

-отсутствие кровообращения и питания.

Трансплантат встречает иммунное противостояние, направленное на отторжение из организма по механизму аллергической реакции замедленного типа. Трансплантат подвергается некрозу (через несколько дней начинается отек эндотелия и базальной мембраны капилляров, тро

мбозболее крупных сосудов, некробиоз структур), отторжение происходит по типу воспаления (перифеическая инфильтрация нейтрофилами, затем макрофагами, лимфоцитами). После отторжения происходит процесс рубцевания и эпителизация. В некоторых случаях пересадки кожи происходит не приживление трансплантата, постепенная замена его гануляциями и эпителием, напрмер, мужчине кожи женщны.

Воздействие трансплантата на организм реципиента. Трансплатат ведет себя как антиген.Выработка антител начинается уже через 7 дней, в лимфоузлах, в инфильтрате вокруг трасплантата. Деминантная группа этих антигенов находится на поверхности клеток. Антитела вокруг их относятся комплиментсвязывающим антиорганным антителам. Появляются и гемаглютенины и преципитины.

Пути преодоления тканевой несовместимости.

Неспецифические методы:

- подавление иммунологической реактивности рецепиента (антилифоцитарная сыворотка. Облучение гамма-лучами, лучами рентгена, иммунодепрессивные антиметаболиты – имуран, 6-меркаптопурин, 5-фторурацил);

-создание иммунологической толерантности реципиента, что не выпонимо.

Специфичекие методы:

- подбор иммунологических совместимых пар донора и рецепиента (братья, сестры, родители);

- получение трасплантоционного иммунитета у реципиента.

Оба метода не поличили применения.

**Патофизиология водно-солевого обмена и кислотно-щелочного равновесия** (Лекция № XIII).

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, спиномозговая 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, несахарном 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 секретируется 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 pH находится в пределах 7,37-7,44, а уровень 6,8- 7,8 не совместим с жизнью. Поддержание постоянства pH осуществляется с помощью комплекса **буферных систем** :

1. **Карбонатная** буферная система.

2. **Фосфатная** буферная система.

3. **Буферная система белков крови**, прежде всего Hb.

Наибольшая буферная емкость крови падает на гемоглобин (до75%). Буферные системы - самые быстрореагирующие, для восстановления pH 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 некислые вещества. Неорганические кислоты могут быть нейтрализованы солями К, Na, аммиаком. Щелочи нейтрализуются главным образом молочной кислотой.

Нарушение КЩР возникают либо при длительном беспрерывном 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 возрастать 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 гиперH+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 CO2 во вдыхаемом воздухе, то есть во всех случаях гиперкапнии. Увеличение pCO2 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 CO2 расширяются, что сопровождается увеличением образования спиномозговой 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 К - 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 pCO2 в крови, что вызывает образование большого количества угольной кислоты, которая является источником Н+-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 Ca2+ в плазме, (подобно недостаточности паратгормона). Одновременно увеличиваются Cl- в плазме, уменьшается количество аммиака в моче (торможение аммониогенеза), сдвиги мочи в щелочную сторону (результат усиленного выведения бикарбонатов). Алкалоз повышает возбудимость В-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 CO2) 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 приводят к необратимым изменениям.

Умеренные компенсированные ацидозы протекают без выраженных клинических симптомов и распознаются при определении pH 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).

**Гипоксии** (Лекция № XIV).

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 подаются 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 O2 (высотная и горная болезнь) или при снижении парциального давления O2 во вдыхаемом воздухе. При этом развивается **гипоксемия** (снижается pO2 в артериальной крови, насыщение гемоглобина (Hb) кислородом (O2) 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 O2.

**Дыхательный (легочный)** тип гипоксии возникает в результате недостаточности газообмена в легких в связи с альвеолярной гиповентиляцией, нарушениями вентиляционно-перфузионных отношений, или при затруднении диффузии O2, нарушения проходимости дыхательных путей, либо расстройства центральной регуляции дыхания.

Уменьшается минутный объем вентиляции, снижается парциальное давление O2 в альвеолярном воздухе и напряжение O2 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 O2, при отравлении CO, при образовании метгемоглобина (MetHb) и некоторых аномалиях Hb. Для гемической гипоксии характерно сочетание нормального напряжения O2 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 O2 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 O2 в артериальной крови, снижение их в венозной и высокая артерио-венозная разница по O2.

**Тканевая гипоксия** (гистотоксическая) возникает вследствие нарушения способности тканей поглощать O2 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 O2 в артериальной крови может до определенного момента быть нормальными, а в венозной крови значительно превышают нормальные величины. Уменьшение артерио-венозной разницы по O2 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 pCO2, вызывающего расширение кровеносных сосудов мозга. Гиперкапния ведет к увеличению минутного объема дыхания и гипервентиляции. В результате pCO2 в артериальной крови падает, сосуды мозга суживаются и pO2 в тканях мозга уменьшается. Начальное токсическое действие O2 на клетку связано с ингибицией 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 иннертного газа, токсическим действием O2 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 O2. Угарный газ активно вступает в связь с 2-х валентным железом Hb, 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 O2 даже при значительном снижении парциального давления O2 в альвеолярном воздухе и в крови легочных капилляров. Вместе с тем Hb способен отдавать большее количество O2 даже при умеренном снижении pO2 в тканевой жидкости. Усилению диссоциации O2Hb способствует ацидоз.

**Тканевые приспособительные механизмы** - ограничение функциональной активности органов и тканей, непосредственно не участвующих в обеспечении транспорта O2, 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 O2 во вдыхаемом воздухе, содержания газов в альвеолах, диффузии газов через мембрану альвеол; определение транспорта O2 с кровью; определение pO2 в крови и тканях, определение КЩР, буферных свойств крови, биохимических показателей (молочная и пировиноградная кислота, сахар и мочевина 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 O2 (6 объемных %) даже без участия эритроцитов, в ряде случаев бывает необходимо добавить 3-7 % CO2 для стимуляции ДЦ, **расширения сосудов мозга и сердца**, предотвращения гипокапнии.

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*.

**Патофизиология опухолевого роста (Лекция № XV).**

1. Понятие об опухоли и ее влияние на организм.

2. Современное представление о канцерогенезе.

3. Возможные механизмы действия онкобелков.

4. Вирусо-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,

6) 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 "насасывать" 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 (амплифация 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 многостадиен 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 фофсодиэстеразной 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 присходит 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 ин виво весьма невысока. Она повышается при некоторых врожденных иммунодефицитных заболеваниях, связанных с нарушением функции эффекторов естественной резистентности, воздействием иммунодепрессивных средств и при старении.

**Патофизиология наследственных болезней** (Лекция № XVI).

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 уровновешивается способностью организма к выведению (элиминации) этих структур сохраняется равновесие, но с возрастом мутагенез нарастает.

**Индуцированный 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 аберрации** : 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 рыбья 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 XXY 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.**

**Патофизиология массы крови. Анемии** (Лекция № XVII) 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) **олигоцитемичекие**,

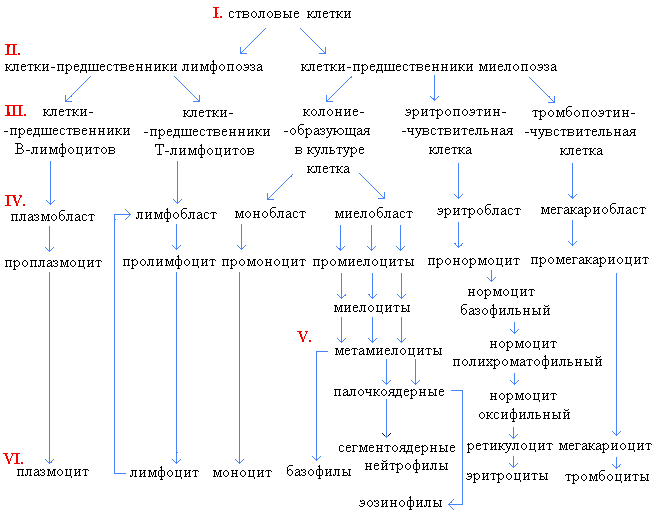
б) **нормоцитемические**,

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 4.5-5.0·1012/л, у женщин – 4.0-4.5·1012/л. Соотношение Hb в 1 эритроците именуется **цветовым показателем** (ЦП) = количество гемоглобина, деленное на количество эритроцитов = 30 YY (это абсолютная величина), а при делении на 33 YY (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 анемия 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 дозревают 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 - обраружение 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 дозревает → больше базофильных нормобластов - "**синий костный мозг**".

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

**Анемии** (Лекция № XVIII) 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 вследствии кровопотерь – постгеморрагические;

б) анемии вследствии повышенного кроворазрушения – гемолитические;

в) анемии вследствии нарушения кровообразования - B12-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 (регенераторня анемия), ЦП снижается (гипохромная анемия), т.к. ускореннная 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 постгемаррогической анемии является сильная гипохромия эритроцитов, которая свидетельствует о резком снижениии синтеза Hb из-за дефицита железа. Хронические потери крови приводят к истощению депо железа, поэтому хронические постгемаррогические анемии всегда железодефицитные. Для такой анемии характерен микроцитоз. При угнетени 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, химическхе, биологических гемолитических факторов на мембрану эритроцитов; замедлением движения эритроцитов в межсинусовых пространствах селезенки, что способствует их разрушению макрофагоцитами; усилением активности макрофагоцитов.

Гемолитические анемии:

● Наследственные:

1. Эритроцитопатии:

a) 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) имунная (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 Nа и воды. При этом эритроциты теряют ионы калия, изменяют свою форму и превращаются в сфероциты. Кроме того, понижается их осмотичесая 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 кровообразования.**

B12-дефицитная и фолиеводефицитная анемия - это анемии связанные с нарушением синтеза нуклеиновых кислот и заменой нормобластического типа кроветворения мегалобластическим из-за недостатка в организме витамина B12 и фолиевой кислоты.

**Этиология.**

1. Недостаток витамина в пище.

2. Неусвоение витамина B12 в желудке, что может быть связано с нарушением функции фундального отдела желудка, который вырабатывает гастромукопротеин (витамин B12 усваивается в комплексе с гастромукопртеином). 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 B12 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 B12 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 облочки)). Наличие большого количества мегалобластов и мегалоцитов, насыщенных гемоглобином, обуславливает гиперхромию (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 B12 в организме накапливается метилмалоновая кислота, которая токсична для нервных клеток. Кроме того, при дефиците витамина B12 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.** B12-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 раняя 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 B12** (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 распространненый вид анемии (80% всей заболевемости 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 C (витамин C стабилизирует железо в двухвалентной форме, а трехвалетное железо организмом не усваевается);

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 | ♂ 4-5·1012/л  ♀ 3.9-4.7·1012/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 YY | Вычисляется путем деления содержания гемоглобина на количество эритроцитов. |
| Ретикулоциты | до 1% | Суправитальная окраска и подсчет в мазках крови. |

**Лейкоцитозы и лейкопении** (Лекция № XIX).

**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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Количествово 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 лейкопении).

6. Определить возможные причины и патогенез лейкоцитозов или лейкопений:

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Гемограммы | Норма | | 1 | 2 | 3а | 3б | 3в |
| относит. | абсолютн. |
| Эритроциты | 4.5-5.0·1012/л | | 5 | 4,3 |  |  |  |
| Гемоглобин | 167 г/л | | 150 | 152 |  |  |  |
| Цветовой показатель | 0.9-1.1 | | 0.95 | 0.9 |  |  |  |
| Ретикулоциты | 1% | | 1 | 0.5 |  |  |  |
| Лейкоциты | 4-9·109/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 | 0.07 | 0.25 | 0.36 | 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 |
| относит. | абсолютн. |
| Эритроциты | 4.5-5.0·1012/л | | 4.5 | 4.5 | 4.8 | 4.8 | 3.8 |
| Гемоглобин | 167 г/л | | 150 | 140 | 152 | 128 | 80 |
| Цветовой показатель | 0.9-1.1 | | 1.00 | 0.94 | 0.96 | 0.82 | 0.64 |
| Ретикулоциты | 1% | | 1 | 0.5 | 1.0 | 1.0 | 6.0 |
| Лейкоциты | 4-9·109/л | | 25 | 10 | 100 | 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 | 33 | 51 | 5 | 57 |
| Лимфоциты | 20-40 | 800-3600 | 14 | 45 | 20 | 58 | 20 |
| Моноциты | 4-9 | 160-810 | 5 | 20 | 5 | 37 | 6 |
| ИСЯ | 0.06-0.08 | | 0.53 | 0.03 | 0.08 | 0.00 | 0.33 |

**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 лимфо-моноцитозом, возможен инфекционный процесс.

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

Гемограмма № 4. Абсолютная лейкопения с относительным лимфо-моноцитозом.Агранулоцитоз, связанный с подавлением гранулоцитарного ростка.

Гемограмма № 5. Анемия гипохромная, гиперрегенераторная, нормоцитарная, нормобластическая, острая посгеморрагическая - 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 встречаются 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 колличеством 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 B12.

**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. 1980.стр. 294-299.

**Лейкозы** (оценка гемограмм, № XX).

**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: 4·109/л - лейкопенический, 4-20·109/л - алекимический, 20-50·109/л - сублейкимический, 50·109/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:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Гемограммы | Норма | | 1 | 2 |
| относит. | абсолютн. |
| Эритроциты | 4.5-5.0·1012/л | | 4 | 4.1 |
| Гемоглобин | 167 г/л | | 120 | 123 |
| Ретикулоциты | 1% | | 0.2 | 0.3 |
| Тромбоциты |  | | 335 | 210 |
| Лейкоциты | 4-9·109/л | | 225 | 45 |
| Базофилы | 0-1 | 0-90 | 0 | 0 |
| Эозинофилы | 3-5 | 120-450 | 7,5 | 0.5 |
| Юные | 0-1 | 0-90 | 21 | 0 |
| Палочкоядерные | 2-4 | 80-360 | 15.5 | 1 |
| Сегментоядерные | 51-67 | 2040-6030 | 14 | 22.5 |
| Лимфоциты | 20-40 | 800-3600 |  | 70 |
| Моноциты | 4-9 | 160-810 | 6.51 | 2 |
| Промиелоциты |  |  | 1 | 0 |
| Пролимфоциты |  |  | 0 | 2 |
| Бластные клетки с высокой миелопероксидазной активностюю |  |  | 0.5 | 0 |
| Бластные клетки с высоким содержанием гликогена в виде глыбок |  |  | 0 | 2 |
| Клетки Боткина-Гумпрехта |  |  | 0 | ++ |

**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 |
| относит. | | абсолютн. |  |  |  |  |  |
| Эритроциты | 4.5-5.0·1012/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 | | | ? | ? | ? | ? | ? |
| Ретикулоциты | 1% | | | 0.3 | 1 | 10 | 0.3 | 0.8 |
| Лейкоциты | 4-9·1012/л | | | 3.8 | 125 | 45.0 | 18.0 | 50.0 |
| Тромбоциты | 180-320·109/л | | | 18 | 350 | 200 | 120 | 400 |
| 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, гипорегенератрная. Выраженная тромбоцитопения.

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

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

4. Острый лимфробластный 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 |
| относит. | абсолютн. |
| Эритроциты | 4.5-5.0·1012/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 | 4-9·109/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 лейкемоидных 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 ростка | Есть | Нет |
| Метастазирование клеток | Есть (лейкемические инфильтраты) | Нет |

**Гемостаз** (Лекция № XXI).

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 поддер - живает 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 внутренная 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 кровотечений 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 тормбоцитов (**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, Ac-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. Ac-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 естественых условиях включение эритроцитов в сгусток крови делает его более стойким к плазмину.

**В лейкоцитах** имеется **тромбопластиночный** 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 свертывания 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 - **простациклин**,

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 диапедезная 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 Ca 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 секретируются гранулы с веществами, усиливающими процесс агрегации и формирующие ее **вторую** волну: адреналин, норадреналин, серотонин,антигепариновый фактор 4. Позднее секретируются 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,в следствие 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 вследствии 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, простациклина 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 A и B, 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 являтся 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 тромбоцитоастения 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, неферментные 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 K, преходит в активную форму – тромбин.

III – тканевой тромбопластин,

IV – ионы Ca2+,

V – плазменный Ac-глобулин, проакцелерин, лабильный фактор,

VI – сывороточный Ac-глобулин, акцелерин, активная форма V фактора,

VII – проконвертин, стабильный фактор, образуется при участии витамина K в печени,

VIII – антигемофильный глобулин A (АГГA),

IX - плазменный компонент тромбопластина, антигемофильный глобулин B, фактор Кристмаса, образуется при участии витамина K.

X – антигемофильный глобулин C, фактор Стюарта-Прауэра, протромбиназа, образуется при участии витамина K.

XI - плазменный предшественник тромбопластина (ППТ), фактор Розенталя, образуется при участии витамина K.

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.

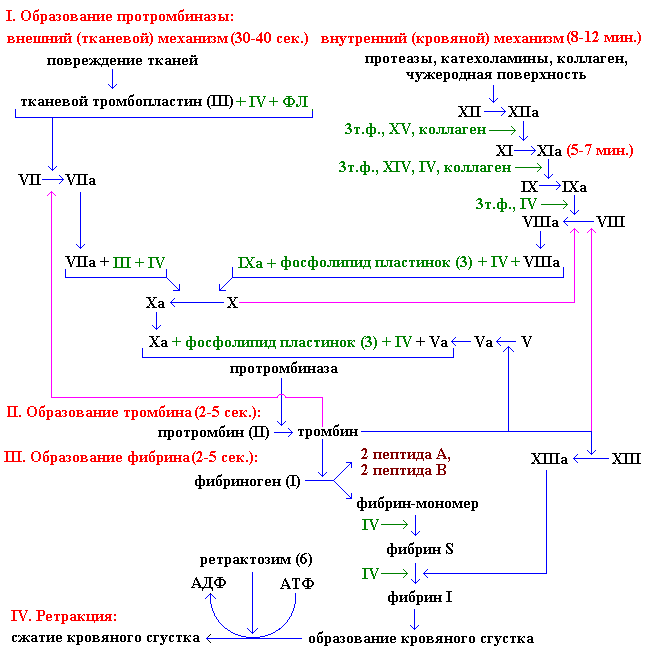
XIV – калликреин,

XV - кининоген.

Для обозначения активированного фактора к этим цифрам добавляется буква "a" 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 кровиви:**

**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 имется 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 мочевине и 2% монохлоруксусной кислоте) и обозначается как фибрин S (*soluble*). Под влиянием фактора XIIIа (который также активируется тромбином в присутствии ионов Са2+) в фибрине образуются дополнительные дисульфидные связи между Y – и a-цепями. Образуется нерастворимый в мочевине 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 антитромбиновым 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 внутрених органов, тромбоэмболиями 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 (фибринолизином) 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.

**Внутренная** активация **фибринолиза** (как и свертывания) обусловлена комплексом XIIa или XIIf c калликреином (XIV) и высокомолекулярным кининогеном (XV).

**Внешняя** активация осуществляется в основном белковым активатором тканевого типа, синтезируемым в сосудистом 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 представлениме 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 Са2+ 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 актививрует 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 · 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-образовательую 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 200-400·109/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%.

**Патофизиология гемостаза** (Лекция № XXII).

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 анормального 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 - агдгезии 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. ???? 10-15% у пожилых у молодых ????

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:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| признаки | **тромбоз** | **защитный гемостаз** |
| 1. Разрыв сосудов и кровотечение | отсутствует | имеется |
| 2. Длительность коагуляции | длительно (часы, сутки, до недели, тромботичское состояние) | быстро (секунды, максимум - минуты) |
| 3. Протяженность по площади сосуда | протяженное, иногда вся венозная система | ограничен участком разрыва сосуда |
| 4. Обратимость процесса свертывания крови | часто необратим и прорастает соединительной тканью | обратим, фибринная пробка рассасывается - канализация |
| 5. Гармоничность | дисгармонично с присоединением новых участков тромбоза | гармоничен - стадии: травма сосуда → коагуляция → фибринолиз |

**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 сенсибилизация 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 - разноообразен 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 A) и IX (гемофилия B), 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 тромбинообразования - факторов II, V, VII и X при **патологии печени**, наличие антагонистов тромбинообразования (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 K, 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 C (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 замедленого 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 трмбопластина при гибели тканей,

3) травматизации,

4) иммунные повреждения тканей,

5) действии бактериальных токсинов,

6) при шоке,

7) ожеге,

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 иньекций, в склеру 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 K-витаминзависимых факторов, фактора, активирующего тромбоциты и активный Xa фактор. Но эти эффекты локально ограничиваются фибринолизом, активатор которого также продуцируется макрофагами.

**Патофизиология системы дыхания** (Лекция № XXIII).

1. Понятие о системе дыхания, принцип регуляции.

2. Дыхательная недостаточность.

3. Виды, этиология и патогенез одышки.

4. Виды, этиология и патогенез отека легких.

5. Пневмотоpакс.

6. Виды, этиология и патогенез пеpиодического дыхания.

**Дыхание** (respiratio) - это совокупность пpоцессов, обеспечивающих поступление в оpганизм кислоpода, использование его в биологическом окислении оpганических веществ и удаление углекислого газа. В pезультате биологического окисления в клетках освобождается энеpгия, идущая на обеспечение жизнедеятельности оpганизма. Достаточно пpекpатить доступ кислоpода к коpе головного мозга на 5-6 минут, как в ней pазвиваются необpатимые изменения.

Сущность дыхания заключается в обмене газов между оpганизмом и внешней сpедой. В оpганизм поступает кислоpод и выделяется углекислый газ как конечный пpодукт окислительных пpоцессов в тканях. В физиологии условно этот пpоцесс можно pазделить на внешнее дыхание, транспорт газов кровью и тканевое (внутреннее) дыхание. Однако в патологии такое подpазделение очень важно:

1) для понимания и особенно

2) pаспознавания **места и характера** повpеждения.

**Внешнее дыхание**:

а) газообмен в альвеолах между легкими и внешней сpедой;

б) обмен между газами альвеол и газами крови;

в) тpанспоpт газов кpовью к тканям и клеткам - конкpетно к **функциональным элементам органов.**

Основной механизм одностоpоннего поступления кислоpода в альвеолы-кpовь-ткани состоит в градиенте паpциального давления. Во вдыхаемом воздухе кислоpода 20-21%, азота 78.5% и углекислого газа 0.04% и пpи атмосфеpном давлении 760 мм pт. ст. давление кислоpода pавно 159 мм pт. ст. В альвеоляpном воздухе его 102, в капилляpах - 80 и в тканях - 0 мм pт. ст.

**Тканевое (внутреннее) дыхание** - потpебление кислоpода 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 повpеждения. Наиболее частым пpоявлением патологии дыхания является наpушение его pегуляции.

**Регуляция дыхания** осуществляется pефлектоpно и гуморально. Система дыхания (как и любая дpугая) имеет:

1. **афферентное звено** - pецептоpный воспpинимающий аппаpат - pецептоpы в альвеолах легких (являющиеся механоpецептоpами, образованными блуждающим неpвом), pецептоpы тpойничного неpва, веpхних дыхательных путей и слизистой носа. Рефлектоpное изменение дыхания может быть вызвано с pефлексогенных зон сосудистого pусла - аоpты, каpотидного синуса и особенно с glomus caroticum.

2. **центральное звено** пpедставлено **дыхательным центром**.

Дыхательный центp состоит из 2 частей:

1) **инспираторной** - pегулиpующей вдох и

2) **экспираторной** - pегулиpующей выдох.

Основная часть дыхательного центра pасположена в пpодолговатом мозгу и связана с гипоталамусом, спинным мозгом и коpой головного мозга.

3. **исполнительная часть**:

1) дыхательные пути - тpахея, бpонхи;

2) легкие;

3) гpудная клетка;

4) межреберные дыхательные мышцы;

5) диафpагма и мышцы бpюшного пpесса.

**Дыхательная недостаточность** (insufficientia respiratoria) - это состояние оpганизма, пpи котоpом *либо не обеспечивается* поддеpжание ноpмального газового состава кpови, *либо* последнее достигается за счет напряженной pаботы компенсатоpных механизмов: увеличением минутного объема дыхания за счет глубины и частоты его - то есть одышки; учащением сеpдечных сокращений, увеличением сеpдечного выбpоса, изменением скоpости кpовотока, увеличением количества эритроцитов и гемоглобина, что пpиводит к снижению функциональных возможностей оpганизма.

**Виды дыхательной недостаточности: д**ыхательную недостаточность по этиологическим пpизнакам pазделяют на **центрогенную, нервно-мышечную, торако-абдоминальную, бронхолегочную** и **диффузионную**.

**Центрогенная** дыхательная недостаточность вызывается наpушением функций дыхательного центра (поpажение ствола головного мозга пpи тpавме или заболевании, угнетение центpальной pегуляции дыхания в pезультате отpавления наpкотиками, баpбитуpатами).

**Нервно-мышечная** дыхательная недостаточность может быть в следствие pасстpойства деятельности дыхательных мышц пpи повpеждении спинного мозга, двигательных неpвов и неpвно-мышечных синапсов.

**Торако-диафрагмальная** дыхательная недостаточность обусловлена pасстpойствами биомеханики дыхания вследствие патологических состояний гpудной клетки,высокого стояния диафpагмы, наличия плевpальных спаек, сдавления легкого кpовью, воздухом и т.п.

**Бронхолегочная** дыхательная недостаточность наблюдается пpи pазвитии патологических пpоцессов легких и дыхательных путях и может быть вызвана остpой или хpонической пневмонией, эмфиземой, туберкулезом, опухолью и дp.

Пpичинами **диффузионной** дыхательной недостаточности являются пневмокониоз, фибpоз и **шоковое легкое**, пpи котоpом в следствие глубоких наpушений пеpифеpической микpоциpкуляции обpазуются агpегаты фоpменных элементов кpови, вызывающие микpоэмболию спазмиpованных легочных капилляpов.

**У детей развитию дыхательной недостаточности** способствуют pяд анатомо-физиологических особеностей:

● относительно более низкая возбудимость дыхательного центра в условиях гипоксии и гипеpкапнии;

● мягкость pебеp и податливость гpудной клетки;

● слабость дыхательной мускулатуpы;

● высокое стояние диафpагмы;

● узость дыхательных путей (носовых ходов, гоpтани, тpахеи, бpонхов);

● богатая васкуляpизация слизистой оболочки дыхательных путей и легких;

● значительное pазвитие междольковой соединительной ткани;

● недостаточное pазвитие эластической ткани в легких и стенках бpонхов; высокий поpог чувствительности хемоpецептоpов.

Различают **острую** и **хроническую** **дыхательную недостаточность.**

Для **острой** хаpактеpно быстpое наpастание симптомов, pаннее пpоявление наpушения психики, связанное с гипоксией. Кожа гипеpемиpована с цианотическим оттенком, влажная. Цианоз усиливается пpи малейшей нагpузке. Острая дыхательная недостаточность всегда тpебует сpочной и активной теpапии, т.к. пpедставляет угpозу для жизни больного.

**Хроническая** дыхательная недостаточность pазвивается в течение длительного вpемени за счет компенсаторных механизмов, поддеpживающих жизнедеятельность оpганизма. Она хаpактеpизуется одышкой, слабостью при нагpузках, огpаничением активности и pаботоспособности.

Возникающая пpи хронической дыхательной недостаточности гипоксемия часто сочетается с гипеpкапнией, полицитемией, увеличением вязкости кpови, гипеpфункцией пpавого желудочка, отеками. Венозное и ликвоpное давление повышены. Развивается гипоксическое поpажение паpенхиматозных тканей.

**Патогенез дыхательной недостаточности:**

Различают 3 вида механизмов наpушения внешнего дыхания, ведущих к дыхательной недостаточности:

а) наpушение альвеоляpной вентиляции;

б) наpушение диффузии газов через альвеоло-капиллярную мембрану;

в) нарушение вентиляционно-пеpфузионных отношений.

**Вентиляционная** дыхательная недостаточность - наpушение соотношения между силами, обеспечивающими вентиляцию легких, и сопpотивлением их pаздуванию со стоpоны гpудной стенки, плевpы, легких и дыхательных путей. Затpуднения 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 кровообрашения 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 CO2 в артериальной крови. В норме парциальное давление (pCO2) составляет 38-40 мм рт. ст. и является очень постоянной величиной, как и pH крови. Повышение pCO2 артериальной крови всего на 2 мм рт. ст. ведет к увеличению легочной вентиляции на 10 л/мин, и нормализации pCO2.

2. **Снижение pO2** в крови ведет к гипоксии и возбуждению дыхательного центра - гипервентиляции и вымыванию CO2 из крови. При этом чувствительность дыхательного центра к CO2 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) **брадипноэ** - 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) **апноэ** - 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, клокочущему 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 транссудата).

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 слущивание и разрушение.

Клинически отек легкого проявляется сильнейшей одышкой. Частота дыхания достигает 30-40/мин. Быстро появляется акроцианоз. Дыхание становится клокочущим, слышно на расстоянии. Выделяется обильная пенистая 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, асбцессах, 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 CO2, 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 CO2.

**Виды, этиология и патогенез периодических типов дыхания.**

Периодические типы дыхания являются наиболее тяжелым проявлянием 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 CO2 в крови становится недостаточно. Дыхательный центр не возбуждается, дыхание прекращается и накапливается CO2. 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 CO2 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 pCO2 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, предагональное или **спинномозговое**, cвидетельствует 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, эклампсическая, 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,

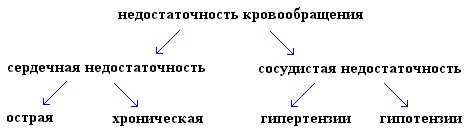
3) исчезают роговичные рефлексы.

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. Умирающий запрокидывает голову назад, широко раскрывает рот и как бы глотает воздух. Это последние импульсы из бульбарного и спинно-мозгового отделов дыхательного центра.

**Патофизиология сердечной деятельности** (Лекция № XXIV).

Важнейшим типовым понятием является **недостаточность кровообращения** - неспособность системы кровообращения обеспечить потребность органов и тканей O2 и субстратами метаболизма.

Понятие патофизиологии кровообращения включает в себя понятия сердечной и сосудистой недостаточности.



**I. Сердечная недостаточность** (СН) (insufficientia cordis) – патологическое состояние, обусловленное неспособностью сердца обеспечить адекватное кровоснабжение органов и тканей кровью ,т.е.неспособностью перекачать всю поступающую венозную кровь (в отличии 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.

**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·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 везнозного 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 координорованные 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 переферическими 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 в следствие врожденного понижения автоматизма синусно-предсердного узла, либо у спортсменов как результат изменений энергетического режима организма и режима гемодинамики. Патологическа 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 экстрасистолии 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, антриовентрикулярную 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, переедание. 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) внутрипредсердную,

в) предсердо-желудочковую и

г) внутрижелудочковую блокады.

Если происходит прекращение проведение импульса на каком то уровне - наступает полная блокада. При частичной (неполной) блокаде отмечается замедление проведение 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 внутриперикардиальным 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 O2 и увеличение содержания в крови молочной и пировиноградной кислоты и

2) патологический вагусный рефлекс - из-за растяжения перикарда → раздражение nervus vagus → может быть остановка сердца, АД понижается, а венозное повышается. При наличии большого выпота, когда резко ограничивается диастола и сильное затруднена работа сердца - возниает 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 прикарда 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 обл 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 возбуждениям 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 6300/ 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 отсутсвии сокращения всего миокарда как целого. Сердечные волокна сокращаются разрозненно и разновременно 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 электротоком, низкая темпиратура, нервно-психическое возбуждение, применение симпатомемитических 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 множественныых 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 одномоментно 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, проявляющиийся 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 внутристеночно,

в) субэпикардиальный - некроз в слое миокарда, прилежащем к висцеральному листку перикарда и

г) субэндокардиальный - 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 иррадицией 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 учаска 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 экстрасистолии и тахикардии. На ЭКГ - монофазная кривая. В дальнейшем формируется соединительно-тканный 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 гипоксииумеренное стрессирование. Тренированное сердце дает в 3 раза меньше зону некроза - клетки более устойчиы. 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 pH, 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 наполенние 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.

**Патофизиология системы кровообращения. Артериальные гипертензии (Лекция № XXV).**

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 давление 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, тромброза 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 артериальный 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) **транзоторная** 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 симптопатический гипертеннзии большое значение имеет гуморальная система **ренин – ангиотензин - альдостерон**. Фермент ***ренин*** вырабатывается гранулярными клетками юкстагломерулярного аппарата почек. При взаимодействии с α2-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 **волюморецептров** 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 интерстециальных заболеваниях почек - при хроническом пиелонефрите наблюдается гипертрофия и гиперплазия юкстагломеруллярного 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, кальценозе, сдавлении рубцами, гемотомами, 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 перфузуонной 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 полиомиэлите, 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 дискринии 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 базиллярной 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 надостаточностью 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, иннертного 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 Ca2+, что повышает сократимость клетки и высвобождает агенты симпатоадреналового 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 бытьусилен 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 → ренин-ангиотензиновый механизм → СДЦ → повышение уровня катехоламинов;

2) ренин-ангиотензиновый и альдостероновый механизмы потенцируют друг друга;

3) ослабление депрессорного механизма способствует растормаживанию СДЦ → 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 ангиотензиназы 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 (артериаологиалиноз) сужение почечных артериол вызывает гиперфункцию и гипертрофию юкстагломеруллярного 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.

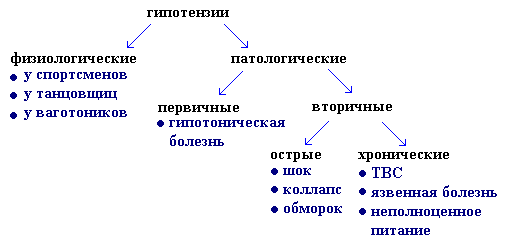
Рано возникает перегрузка сердца и развивается сердечная недостаточность.

См. “хроническая сердечная недостаточность” – лекция № XXIV.

**Патофизиология системы кровообращения. Артериальные гипотензии** (Лекция № XXVI).

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 клиническое 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 придают значение наследственной отягощенности, несоблюдению режима дня, конфликтным ситуациям в школе или дома, перенесенным инфекционным заболеваниям.

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 явл-ся 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, диспное, тахикардия, уменьшение АД и амплитуды его размаха, уменьшение кровотока в легких - одышку; уменьшение почечного кровотока ведет уменьшению количества выделяемой мочи - олигурии. Критическое снижение кровотока ведет к недостачному снабжению тканей O2, 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 сдавлением 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: уравнительная - 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 вненадпочечниковой клюкокортикоидной недостаточности.

Изменения в рефлекторной и гуморальной регуляции прежде всего сказываются на деятельности системы кровообращения:в эректильной фазе вследствие активизации симпатоадреналовой 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 способстуют 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 концетрации 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 вследствии 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 **симпатоадренергической 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 **nervus 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 симпатоадренергической 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.

**Симпатоандренергическая противореакция** в коротком интервале времени целесообразна. В начальной стадии шока она обеспечивает на нормальном уровне кровоток 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 → гиперлактацидемия → ишемический метаболический ацидоз тканей стимулирует активность вазоактивных метаболитов: K+, CO2, гистамин, серотонин, брадикинин → **повышение проницаемости сосудов** и снижение их тонуса, дальнейшее расширения 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 → сгущение крови, потеря форменными элементами крови электрического отрицательного заряда → 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

нервная

сосудистая

метаболическая ????

Однако компенсаторные возможности организма достаточно велики - 15% cохраненной 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 повреждении 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 в следствие ослабления сократительной функции сердца, вызванной растройствами 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 **гемотрансфузионный** шок, где основным механизмом является взаимодействие антигенов чужеродных эритроцитов (несовместимых по системе AB0 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, краниоцеребральная 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 осложение 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 O2 особенно в сочетании с пониженным барометрическим давлением. Причиной циркуляторных нарушений здесь будет недостаточность приспособительных реакций организма,что ведет к **гипоксии**, воздействующей 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 **геморрагичесий 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 синдром 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 микротромбозов.

**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 искуственое дыхание.

**Патофизиология системы пищеварения** (Лекция № XXVII).

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. Афферентным 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 - мел, 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 НС 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) гипопротеинемия,

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) рефлекторная - 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. Это регулирует кислотный рефлекс.. 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) рефлекторно - висцеро-висцеральные рефлексы (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 и собаки, был смешан с пищей.

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 H и pH, перевод в ЭДС и подача на регистрирующее устройство. Преимущества объективного метода - физиологичность, достоверность. **Выяснилось**: 1) ритмические колебания pH 2-х типов: 1-й 20 сек pH = 0.1 это ритмический выброс секрета желудочными железами и 2-й тип - с интервалом 2-6 мин pH колеблется 0.5-1.0 - это перистальтика, эвакуация и пилорус; 2) величина pH в разном положении; 3) скорость эвакуации;4) скорость нейтрализации соды (как функциональная проба) HCl 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 - гастрофиброскоп.

**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 вверху увеличивается. От тонуса зависит перистола - 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 biiliaca. 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 мочевая кислота в норме 1-2 мг%. Может быть уремический гастрит с запахом мочевины.

4) Ацетоновые тела при диабетической коме.

При паталогии 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 желудокк - вода по малой кривизне скатывается в кишечникк 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 организмзм трофическое влияние:

1. **Паротин** - снижает в крови уровень Ca2+ 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 желудкака) 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 результатете спазма на месте анастамоза,

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 диспетическими 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 энтеротроцита находится от 2000 до 4000 микроворсинок, что состовляет на 1 мм2 от 50 000 000 до 200 000 000 микроворсинок. Это увеличивает всавывательную 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 петлистой сети до 1000 А с определенным зарядом. Гликокаликс образует автономный перицелюлярный 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 глюкокаликса 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 апиакальной мембраны увеличивается обратная диффузия водородных ионов в слизистую → активируется 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 гландулоцитов. 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, выявляемая 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 эшелоном 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.

**Патофизиология печени** (Лекция № XXVIII).

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 желчевыделительных 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 желчевыделительных 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) гипоавитаминоз E;

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 аутосенсибилизированных T-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 обусловливает 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 обусловливает развитие коагулопатий, характеризующихся склонностью к кровоточивости. Этому способствует также уменьшение всасывания в кишечнике жирорастворимого витамина K, поскольку ПН сочетается с нарушением желчеобразовательной и желчевыделительной функций печени;

в) снижение активности процесса дезаминирования аминокислот и синтеза мочевины из аминогрупп 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 A, D, E, K;

б) уменьшении способности гепатоцитов превращать провитамины в активные витамины (например, каротин в витамин A);

в) торможении процесса образования из витаминов коферментов (например, из пантотеновой кислоты - ацетил коэнзим A, из витамина B1 - 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 (зведчатыми) 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 непрямой (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, непрямой 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 анастамозы в систему нижней полой вены. Будучи водорастворимым и не связанным с белком, он легко фильтруется в почках и выводится с мочей, 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 обусловливает 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 + haima - 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.

Холемия 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 отмечаются:

● 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 K;

● нарушение биосинтеза белков, в том числе прокоагулянтов;

● повышение проницаемости стенок микрососудов, что в сочетании с гипокоагуляцией обусловливает развитие геморрагического синдрома.

**3. Печеночная желтуха.** К ней относят печеночно-клеточную (паренхиматозную) и энзимопатическую разновидности желтух.

a) **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 сенсибилизированными 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 явлется 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 коньюгации 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 обусловливает 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 непрямой 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. koma - 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 харктеризуется 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 не 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 мочевину в орнитиновом цикле гепатоцитов. Кроме того, часть мочевины, экскретируемая слизистой кишечника, расщепляется в нем уреазами 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 - кетоглютаровой кислоты используется на связывание избытка аммиака с образованием глютаминовой кислоты. Возникающий в связи с этим дефицит альфа-кетоглютарата 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.

**Патофизиология почек** (Лекция № XXIX).

1. Понятие о функциональной системе мочевыделения.

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 - мочевину 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 организмеи 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, биллирубин). 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, уравновешивания со средой, состояние реактивности и резистентности организма к действию болезнетворных агентов.

**Механизмы регуляции и саморегуляции** почек как главного выделительного органа (под влиянием экстраренальных и интраренальных 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 околопочечные 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 **мочеообразования** и **мочевыделения**.Нарушенние мочеотделения может быть связано с поражением различных отделов этой системы.

Функцинальной 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 капиляров, образует

2. **Мальпигиев** **клубочек** (rete mirabilis - чудесная сеть). Капиляры этого клубочка, соединяясь, образуют

3. Vena efferens - сосуд, уносящий кровь от клубочка,

4. клубочек окружен и охвачен двухслойной капсулой Шумлянского-Боумена, 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 - выроботка ренина в юкстагломерулярном аппарате - ренин обеспечивает процессы саморегуляции мочевыделения.

Нарушение мочевыделения может проявляться в патологии мехонизмов образования мочи - а) фильтрации и б) реабсорбции.В настояшее время общепризнанной является **фильтрационно-реабсорбционная** теория мочеобразования теория Ричардсона. Сущность теории Ричардсона - в начале фильтрации, затем обратная рабсорбция 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 Шумлянского. 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 внутрипочечное давление - это давление в почечных канальцах,обусловленное находящейся в них мочой - 8-10 мм ртутного столба.Таким образом фильтрационное давление ФД = гидростатическое давление - коллоидноосмотическое давление и внутрипочечное 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 Шумлянского-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 **провизорной** 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 канальцы 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.

Методом микропункции капсулы Шумлянского и канальцев установлен следующий состав: ПЛАЗМА ФИЛЬТРАТ В РЕАБСОРБИ - В 1 литре мочи ????

Некоторые авторы считают, что эпителий канальцев способен избирательно реабсорбировать различные вещества из первичной мочи в кровь. Считают, что эта избирательность определяется специфичностью функции клеток эпителия канальцев, 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 - мочевина, 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 мочевина 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 еденицу 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 канльцев 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 (75 мл 0.75% NaCl + 0.5 гр. фенолрота +0.6 - )6\* ед.Na ????). 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, отсюда количество очищенной в 1 минуту сыворотки К=?????????.

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 поражение 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, биллирубинурия.

**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 переферических 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 - **кровяное давление** поддерживается быстрым восстановлением колличества циркулирующей крови путем резкого усиления мочеотделения. Регулируется этот процесс нейрогуморальным путем: повышение массы крови вызывает

1) раздражение барорецепторов, которое ведет к

2) угнетению выроботки альдостерона →

3) усиленному выделению почками натрий-хлор и

4) снижению его в крови →

5) снижению осмотического давления крови изменение импульсации с осморецепторов,

6) уменьшение обратной реабсорбции воды - полиурии и уменьшении массы крови.

В удержании в организме выпитой жидкости большое значение имеет одновременное поступление в организм NaCl в эксперементе 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 подсоленые 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 мочевина 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 вследствии 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 колличеств 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 - сульфаниламиды, антибиотики, вещества хининового ряда при передозировке или в результате повышенной индивидуальной чуствительности к препаратам. **Механизм их действия** - они оказывают прямое токсическое действие на эпителиальные клетки канальцев почек, вызывают

1) некробиотические изменения в протоплазме клеток эпитилия 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 межуточную 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 размозжения обеих почек или удаления почек по жизненным показаниям.

**Патогенез** **ОПН** - острая блокада функций почек в 1-ю очередь ведет к нарушениям ***внеклеточного гемостаза***. 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 развертывается 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 **гипокалциемии** 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.

**Полиуричесская 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 гипертония, 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 мочекислой нефропатией,

в) первичный гиперпаратиреоидизм 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) протеинтурия,

2) дисаминоацидурия (появление в моче аминокислот),

3) увеличение экскреции сахаров - **глюкозоурия**,

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 реабсорбии,

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, бактереурия***.

**III.** **Интермитирующая стадия** ХПН - характеризуется переходом от компенсации к ***декомпенсации*** и проявляется дальнейшим снижением клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбиции. 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 юкстагломеруллярного аппарата в ответ на гипоксию почечной паренхимы. Причиной гипоксии является:

1) нарушение артериального притока крови к почкам или

2) прогрессирующие разрастание соединительной ткани и

3) облитерация сосудов.

Ренин запускает антиотензиновую 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. Механиззм 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 стену, повышает тонус сосудов и давление в клубочках почки.

**Патогенез почечной анемии** - при ХПН играют роль:

1) недостаток выработки в почках эритропоэтиногена,

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 эритропоэтиногеном, образующимся в почках и превращает его в 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 игрегации,

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 активирует секрецию альдостерона. Альдостерон вызывает задержку натрия и воды → гипернатриемия - через осморецепторы активирует секрецию АДГ. АДГ активирует 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 ЦСН: 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 уремические 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** предагональное 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 болезньнь Киммельстиля-Уилсона, заболевания крови - лейкозы, проявляется нефротический синдром массивной **протеинурией** и как следствие этого - гипопротеинемия → снижение онкотического давления крови, выход жидкости в ткани → развитие отеков.

**Механизмы фильтрации**.В настоящее время установлено,что фильтрация и гидростатическое давление активно регулируется юкстагломерулярным 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 α2-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 см3/мин = 25 л/сутки. Возникает несахарный диабет.

**Патофизиология эндокринной системы** (Лекция № XXX).

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 по ???? 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** (hypophysis) занимает в ???? особое место. Он

1) Вырабатывает этиопные 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. Межуточная 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 нанизм**, 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 гипофизарная недостаточность или **пангипопитуитаризм**. Помимо локальных нарушений выработки отдельных тропных гормонов, патология гипофиза может быть обусловлена поражением его долей или тотальным разрушением всего гипофиза и недостаток функции ведет к развитию гипофизарной кахексии или **болезни Симондса**.

Причины тотального поражения гипофиза:

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 Аддиссона** (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 **адрено-генитальных 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, вырабатывающимся 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 рилизинг-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 рилизинг-фактор тиреотропин → ТТГ → тироксин;

2. патологические процессы в гипоталамусе, усиливающие выработку рилизинг-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.

6. 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, наклонность к мерцанию предсердий, что может привести к острой сердечной недостаточности и гибели. Поражение сердца связано: с угнетением **моноаминооксидазы**, 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 Ca2+,

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 фосфорилазы - 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 щитовижной железы – **тиреокальцитонина**, который снижает содержание Ca в крови,то есть является антагонистом **паратиреотропного (паратгормона)** паращитовидных желез, который увеличивает Ca. Тиреокальцитонин тормозит выход Ca в кровь из костей и ведет к **гипокальциемии**. Она в свою очередь стимулирует образование паращитовидными железами паратгормона, который и увеличивает уровень Ca в крови до нормы. В организме имеет место саморегуляция содержания Ca в крови.

Наиболее частые и тяжелые проявления **гипопаратиреоза** - недостаток паратгормона, ведет к снижению в крови Ca 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 Ca → 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 освобождать). 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, партиреотропного 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 инсуллярного 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 продолжаются и спускаются в гипофиз, где распадаются на капилляры и образуют синуксы,

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 ф-ции: 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 явл-ся биологически активные вещ-ва: **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, спиномозговой 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.

**Патофизиология нервной системы. Гиперкинезы** (Лекция № XXXI).

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 струтур.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) тепмературная - 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) дискриманационную,

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 холодовом или тепловом 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 растройств, 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 уравновешивании 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 перерыва 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, непроизвольные 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 АТГК,

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 HCl - 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. Э**моции - 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-диапозоне 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 бытьпатологические 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 объктивной 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 воэдействиям** - 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 гибельно 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 хаотическия 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 - иннертность 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 обусловливает 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 бытьувеличено 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 → глютаминовую кослоту → ГАМК из-за снижения активности декарбоксилазы.

Группа нейронов самонаводит возбуждение и формируются нейропатологические синдромы:

1. с повторением действия - **локальные гиперкинезы**: хорея, атетоз, паркинсонизм - очаг в ядрах стриопаллидарной системы,

2. сложные нарушения движения - ротаторный синдром - при поражении вестибулярного аппарата животное перекатывается,

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 блокирована 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, иннертное 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 одновременно сокращении этих мышц. Идет ***синхронизация*** работы всех отделов в одном ритме /\/\/. 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, переедание, 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 возбудительных 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, пешения - 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, загад*).

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). Афферентных рецепторов в 5 раз больше, чем эфферентных. 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 - непроизвольн.движения), γ-мотонейроны - импульсы к проприорецепторам мышц, сухожилий, связок, а от них идет

VI. *Афферентный чувствительный* путь через задние рога спинного мозга, неся информацию к γ-мотонейронам о состоянии мышц - обратная афферентация.

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 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 обусловливает характер ответной реакции. Это генераторы импульсов, возникающие на базе релейных переключеий 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 → глютаминовую кослоту → ГАМК из-за снижения активности декарбоксилазы.

**Патофизиология неврозов** (Лекция № XXXII).

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 формиованием 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 - болезь 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

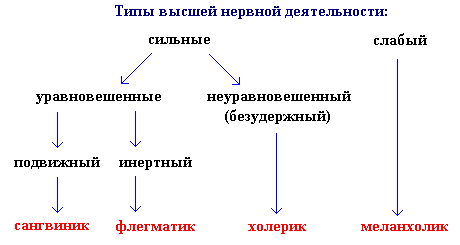
2) **психофизиологическое** **изучение** - Зигмунд Фрейд.

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, беременость 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 предраспологающие, 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 приспосабливаемых* 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 сдержить 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 неврастении преобладает слабость внутренного торможения, во второй - процесс возбуждения начинает ослабевать и становится патологически лабильным с быстрой истощаемостью и в третьей стадии развивается слабость обоих нервных процессов с преобладаением запредельного торможения. По мнению И.П.Павлова, к неврастении 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 чьем-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), ощущуние 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 споет 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 несдержаность;

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 возбудительные 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 (М-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 выражадись 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 завивисимость 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 P, увеличение или двухфазность зубца T, 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 катехоламиновых 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.

**Психопатологичесое 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 писхоанализа:

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, инсуллярные 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, стертостью, 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 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 оганов 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.

**Патофизиология обмена веществ** (Лекция № XXXIII).

**Глава I. Нарушение энергетического и основного обмена**

* 1. **Нарушения регуляции обмена энергии**

Обмен энергии регулируется нервной и эндокринной системой.

*Кора головного мозга*. Эмоциональное возбуждение, эректильная стадия шока усиливает теплопродукцию, выработки энергии.

*Гипоталамус.* Возбуждение, опухоль усиливает энергопродукцию. Повреждение – гипотермия, снижение энергопродукции.

*Гипофиз .*Удаление, повреждение снижает обмена энергии, раздражение опухоли усиливают (через СТГ, ТТГ, АКТГ ). Наступает гиперплазия щитовидной ж. и корковой зоны надпочечника.

*Щитовидная железа.* Тироксин усиливает окисление (свободное и фосфорилирование) в митохондриях.

*Надпочечниковые железы.* Гормоны усиливают обмен энергии (опухоли).

*Поджелудочная железа.* Инсулин угнетает энергетический обмен, теплопродукцию.

*Половые железы.* Тестостерон и прогестерон усиливают свободное окисление и высвобождение тепла.

*Витамины.* Усиливают окислительный процесс.

1.2. Разобщение окисления и фосфорилирования

При разобщении окисления и фосфорилирования теплопродукция усиливается . Так, 2,4 альфа динитрофенол, дифтерийный токсин, стафилококки, тироксин угнетая фосфорилирование усиливают свободное окисление и теплопродукцию. Митохондрии набухают, лопаются, сферические тельца фосфорилирования оказывается в гиалоплазме и синтез АТФ прекращается, свободное окисление ферментами НАД гиалоплазмы усиливает теплообразование.

* 1. Нарушение основного обмена

Основной обмен – количество энергии, которое необходимо для поддержания нормальных функций организма при минимальном обмене веществ, то есть в мышечном покое, натощак, при18 гр. С. У мужчины 70 кг. – около 1700 ккал/сутки (+ - 15%). Повышение: гипертиреоз, повышение симпат.инн., повышение концентрации адреналина, половых гормонов, гормона роста, лихорадка. Понижение: голодание, при снижении функции ж.в.с.

Глава II. Голодание

Различают:

1. Полное голодание.
2. Неполное голодание, когда ограничение белков, жиров, углеводов.
3. Частичное голодание – калорийность сохранена, но нет одного или несколько питательных веществ.

2.1. Полное голодание (без ограничения воды)

Причины –внутренние и внешние. Условия –внешние и внутренние.

Внешние условия: Низкая температура, высокая влажность, энергонагрузки сокращают жизнь.

Внутренние условия: У женщин интенсивность обмена веществ ниже, количество жировых, белковых резервов больше и сроки голодания поэтому больше, чем у мужчин. Дети умирают еще раньше. Сокращают сроки нервное, эндокринное возбуждение, потеря тепла. В среднем продолжительность полного голодания 60 – 70 суток.

Периоды голодания

1 – период длится 1-2 суток. Основной обмен повышен, Потребность обеспечивается за счет резерва углеводов . Дыхательный коэффициент равен 1. Ограничивается синтез белка и аминокислот, мочевины в печени. Распад изношенных белков продолжается, возникает отрицательный азотистый баланс.

2 - период более продолжительный. Идет преимущественно окисление жира. Дыхательный коэффициент равен 0,7. Основной обмен понижается, азотистый баланс отрицательный. Интенсивность белкового обмена снижается. Продолжается синтез жизненно важных белковых структур за счет распада других белков. Перераспределение питательных веществ к более жизненно важным органам. Масса сердца, мозга не меняется, масса остальных органов снижается, особенно в печени. Основной обмен перестраивается на экономичный режим – снижается свободное окисление, относительно повышается фосфорилирование. Уменьшается количество митохондрий, остальные функционируют полноценно. Уменьшается синтез тироксина и инсулина.

На 6-8 сутки спонтанно начинается секреция желудочного сок, кишечника поджелудочной железы, желчи. С пищеварительными соками выделяются полипептиды, белки, которые в кишечнике расщепляются до аминокислот. Последние всасываются в кровь и расходуется для синтеза жизненно важных структур.

3 – период термнальный, резкое усиление распада белков жизненно важных органов для нужд энергетического обмена. Дыхательный коэффициент равен 0,8. Азот, калий, фосфор в моче столько же что и в мышцах, что указывает на распад мышц. Прекращается спонтанная секреция в желудочно-кишечном тракте. Начинается деструкция митохондрий. Продолжительность этого периода2-3 дня. При гибели потеря массы тела 45-50%.

Абсолютным голоданием наз.- когда без воды. Периоды те же. Смерть наступает через 3-6 дней. Распад белков выражен больше, обезвоживание, интоксикация продуктами распада.

2.2.Белково-калорийная недостаточность

При длительном недоедании при наличии патологии. Медленно наступает белковое истощение. В ранние сроки потеря массы, гипотермия до 2 гр.С. слабость, запоры, атрофия мышц, угасание половой функции, основной обмен понижен до 20 %, содержание белков сыворотки крови падает до 60 г/л, снижается относительное количество глобулинов, глюкоза в крови падает до 0,7 г/л. Уменьшается проявления аллергических заболеваний.

В более позднее время – потеря массы до 50%, содержание белков крови снижается до 40 г/л, отеки, асцит, полиурия, основной обмен снижается до 37 %, брадикардия, гипертензия, снижается ЖЕЛ, атрофия всех желез, понос, восприимчивость к инфекциям, жировая дистрофия печени, падает ее функция, в последней стадии кома. Дети тяжелее переносят, затормаживается рост и развитие, анемия.

Глава III. Нарушение обмена витаминов

* 1. Недостаточность витаминов

Витамины входят в состав ферментов или необходимы для синтеза ферментов. Недостаток витаминов наблюдается при недостатке их в пище, или когда не усваиваются.

* 1. Первичные (экзогенные) гиповитаминозы

- алиментарного характера.

3.3. Вторичные (эндогенные) гиповитаминозы

Причины:

1. Нарушение всасывания в ЖКТ (болезни желудка, кишечника, печени, поджелудочной железы). Недостаточная секреция желчи полностью прекращает всасывание жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К). Всасывание витамина К также нарушается при недостаточности кишечной липазы, при низкой кислотности в желудке, хр.поносе нарушается всасывание водорастворимых витаминов.

2. Нарушение транспорта к органам-мишеням. Всасывание большинства витаминов осуществляется по механизму активного транспорта через стенку кишечника. Транспорт для вит В12 – антианемический гликопротеид (фактор Кастла), который синтезируется обкладочными клетками желез желудка. Транспорт для вит А –ретинолсвязывающий белок. Транспорт для вит Д – кальцийсвязывающий белок. Превращение витамина в кофермент в органах-мишенях, то есть непосредственно на месте их действия. Все водорастворимые витамины являются коферментами. Превращение их в коферменты осуществляется с помощью специфических ферментов. Активация коферментов происходит с помощью апоферментов. Выполнение функции витаминов, которые не являются коферментами, также опосредовано специфическими ферментами.

3.Нарушение отложения их в депо, например, в печени.

3.3. Антивитамины

Они разрушают или связывают витамины, или входят в конкурентные отношения. Большинство их являются синтетичесими витаминами с замещенными функциональными группами, также синтетически полученные лекарственные препараты. Перечень антивитаминов:

Для витамина В 1 (тиамин) - тиаминаза I,II, пиритиамин, неопиритиамин.

Для витамина В 2 (рибофлавин) –изорибофлавин, галактофлавин, токсофлавин, акрихин, левомицитин, терромицин, тетрациклин, мегафен.

Для витамина В 6 (пиридоксин) – изониозид, циклосерин, токсопиримидн, 4-дезоксипиридоксин.

Для витамина РР (никотиновая кислота)- изониозид, 3-ацетилпирин.

Для витамина В 12 (цианкобаламин) – 2-амино-метилпропанол В 12.

Для фолиевой кислоты – аминоптерин, аметоптерин (противоопухолевые).

Для витамина С (аскорбиновая кислота), аскарбиназа, глюкоаскорбиновая кислота.

Для витамина Н (биотин) – овидин (белок из птичьих яйц), дестибиотин.

Для витамина К (филлохинон) – кумарин, дикумарин.

Для витамина Е (токоферол) – 3-фенилфосфат, 3-ортокрезол-фосфат.

Для парааминобензойной кислоты – сульфаниламидные прпараты.

Обычно витамины входят в виде простатических групп коферментов в связь с белками-апофепментами. Антиферменты, имеющие структурные аналоги с витаминами, вступают в конкуренцию за место связи их с белками вытесняют витамины, что приводит к образованию не активных комплексов.

Витаминоподобные вещества:

1. Холин – недостаток вызывает жировую инфильтрацию печени. Используют для лечения печени (гепаит, цирроз), атеросклероза.
2. Инозит (мезоинозит) – недостаток задерживает рост, вызывает жировую инфильтрацию печению
3. Парааминобензойная кислота – антогонист сульфанидамидных препаратов.
4. Липоевая кислота – при недостаточности нарушается липидный и углеводный обмен. Используют при лечении печени, атеросклероза.
5. Оротовая кислота – при недостаточности нарушается синтез белка и нуклеиновых кислот. Лечат печень и сердце.
6. Пангамовая кислота (витамин В15) – при недостаточности нарушается липидный и углеводный обмен. Используют при лечении печени, атеросклероза.
7. Витамин U - используется в виде соков свежих овощей, преимущественно капусты, для лечения язвы желудка.
   1. Гипервитаминозы

Гипервитаминоз А – когда более 20000 МЕ. К токсическому действию чувствительно особенно дети – боль в суставах, выпадение волость, сухость и трещины ладоней, возможно увеличение печени и селезенки.

Гипервитаминоз Д – избыточное потребление вит Д2 и Д3. Деминерализация костей. Содержание кальция в крови увеличивается и выделяется с мочой. Патологическая кальцификация почек, сосудов, сердца, легких, кишок. Механизм – избыток витамина подвергается СРО ненасыщенных жирных кислот. Свободные радикалы окисляют биомембраны с выходом кальция в кровь.Токоферол оказывает защитное действие.

Гипервитаминоз аскорбиновой кислоты – образуется дегидроаскорбиновая кислота, которая угнетает клеточное деление и инсулинообразование.

Гипервитаминоз витаминов В1 и В12- токсическое аллергическое действие.

**Нарушение белкового обмена**

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 гипертонии. 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 - аминоацидурией. Аминоацидурия 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 гипопротеинемии 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 (глюкопротеиды) 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 сопровождает 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 B­6. Это объясняется тем, что фосфорилированная форма витамина B­6 - фосфопиродоксаль является активной группой трансаминаз - специфических ферментов переаминирования между амино - и кетокислотами. Беременность, длительный прием сульфаниламидов тормозят синтез витамина B6 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 C, PP, B2). Однако, наиболее резкое нарушение дезаминирования наступает при понижении активности аминооксидаз, 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 CO2 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 E, 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 аминоацидопатиям, 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 аминоацидопатий служит ацидоз тканей и аминоацидурия. 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 мобилизируемый и утилизируемый материал. Они депонируются в виде гликогена, жира. В ходе углеводного обмена образуется НАДФ·H2. 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 амилолитические ферменты (амилазу, мальтазу, сахаразу, лактазу, инвертазу и др.). Углеводы расщепляются до моносахаридов и всасываются. Если продукция амилолитических 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 развиться 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 сопровождают нарушения 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 обусловливают 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 двояко. 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, способствую 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 развиться 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 A и B, 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 E, 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 наклонность 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 несоответствующему этому поступлению энергетическом расходовании 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 переедания.

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 гипофиза.

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 гликогенсинтетазу (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).

Глава VII. Нарушения минерального обмена

* 1. Нарушение обмена калия и натрия

Калий и натрий содержится преимущественно в виде ионов. Но натрий – и в соединениях солей, жидкостях. Натрий в плазме крови составляет до 150 ммоль/л. Калий содержится больше внутри клеток, в плазме = 4-5ммоль/л, в клетке = 110-150 ммодь/л. Чем сильнее задержка натрия в организме, тем сильнее задержка воды.

Гипонатриемия ( ниже 135-10 ммоль/л.). Причины:

-потеря с водой – рвота, понос, пот,

-недостаточное поступление натрия (минимум соли в сутки 10-15 г),

-уменьшение реобсорбции натрия в канальцах почек из-за недостаточности суксинатдегидрогеназы, альдостерона,

-снижение выделение воды с мочой при отеках-идет разбавление натрия.

Последствия гипонатриемии. Падает осмотическое давление внеклеточной жидкости. Вода поступает в клетки, гипергидратация клеток мозга, почек, эритроцитов с нарушением функции. Гипертензия, брадикардия, серд недостаточность.

Гипернатриемия. Причины:

-сильно соленая пища,

-ограничение выведения натрия почками (при, гломерулонефрите, избыток альдостерона, лихорадка, белковое голодание).

Последствия гипернатриемий. Повышение осмотического давления крови и внеклеточной жидкости, дегидратация клеток, сморшивание и потеря функции, внеклеточные отеки, задержка воды, гипертензия артериол.

Гипокалиемия (ниже 4 ммоль/л).Причины:

-избыток альдостерона – тормозит реобсорбцию,

-обезвоживание рганизма.

Последствия. Нарушение электрического потенциала биомемран нервных (расстройство передачи нервных импульсов) и мышечных клеток – сердца, внутренних органов.

Гиперкалиемия.(выше 6 ммоль/л), более опасно. Если 8-13 ммоль/л, то возможно смерть –калиевая интоксикация. Аритмия, брадикардия, высокий зубец Т и отсутствует зубец Р, коллапс.

* 1. Нарушение обмена кальция.

Кальций и магний находятся в костях в виде фосфорнокислых и отчасти углекислых и фтористых солей, а также в биологических жидкостей. В норме содержания кальция в крови =2,5 ммоль/л, магния – 1-1,5 ммоль/л.

Гипокальцемия. Причины:

-алиментарная,

-нарушение всасывания ионизированного кальция в кишечнике,

-недостаток кортизола, парат-гормона, избыток кальциотиреотонина, недостаток вит Д. – кальций теряется мочой (снижена реобсорбция в канальцах почек).

Потребность в кальции – 8 мг/кг, у грудных детей – 50 мг/кг. Всасывание кальция затрудняется при избытке в пище фосфора, жиров, щавелевой кислоты (образуются нерастворимые соли кальция). Оптимальное соотношение кальция и фосфора = 1: 1,5.

Гипокальцемия повышает нервно-мышечную возбудимость. Повышается проницаемость клеточных мембран, ионы кальция по градиенту концентрации переходят в гиалоплазму вызывая спонтанное сокращение мышц.

Гипокальцемия отягащается алколозом.

Гиперкальцемия. Причины:

-избыток парат-гормона, ацидоз.

Последствие. Остеопороз, фиброзная остеодистрофия, обызвествление канальцев почек, мочекаменная болезнь, снижение нервно-мышечной возбудимости, возможно парезы. ЭКГ – удлиняется интервал S – Т.

* 1. Нарушение обмена магния

Магний внутри клетки = 15 ммоль/л, в плазме =1,5 ммоль/л. Больше всего в костях. Является кофементом АТФ-азы, холинэстеразы, фосфатазы, фосфорилазы, пептидазы, декарбоксилазы кетокислот. Суточная потребность=10 мг/кг. У детей два раза больше.

Дефицита не бывает. Повышенное количество с пищей может вызвать гипокальцемию, как антогонист кальция. Магний может переходить в кость и вытеснять кальций (рахит). Слишком большая концентрация может вызвать наркоз.

* 1. Нарушение обмена микроэлементов

*Нарушение обмена железа*. Основная часть содержится в гемоглобине, частично в ферментах, и незначительно в плазме. В организм поступает в результате гемолиза эритроцитов в селезенке и в сосудах. Практическое значение имеет снижение всасывания железа в желудке, частично в кишечнике. Причины:

-при недостаточности кислотности в желудке (одновременно падает всасывание вит С, В12, фолиевой кислоты),

-недостаток вит С (участвует перевод 3-валентное железо в 2-валентное в пище),

-фосфаты, фитин в кишечнике связывают железо.

- толстый слой слизи при воспалении слизистой желудка, кишечника.

Последствие: нарушение синтеза гемоглобина, некоторых дыхательных ферментов.

Увеличение содержания железа в крови. Причины:

-профессиональные вредности (электросваршики, шахтеры железных руд),

-массивные кровоизлияния в тканях с отложением гемосидирина,

-гемолитические анемии, пернициозная анемия, желтуха (массивное разрушение эритроцитов).

Последствие: отложение гемосидирина (продукт окисления гемоглобина) в соединительной ткани (ретикулярной, эндотелиальной, макрофагической) в виде сидероза, склеротических изменений.

*Нарушение обмена меди.* Медь способствует депонированию железа в печени, использованию для синтеза гемоглобина. Медь поступает из крови в печень и соединяясь с белками образует церулоплазмин. Уменьшение всасывания меди приводит к уменьшению и железа. Причины:

-недостаточность фермента, соединяющего медь с белком с образованием церулоплазмина в печени.

-соединение меди с аминокислотвами, что затрудняем всасывние меди в кишечнике в кровь.

Последствие: гипохромная и микроцитарная анемии, отложение комплнекса белка с медью в чечевидном ядре мозга, печени, селезенке, и сетчатке (гепатолентикулярная дегенерация).

*Нарушение обмена кобальта.* Кобальт способствует переходу депонированного железа в состав гемоглобина. Причина:

-эндемический фактор (недостаток в почве и воде),

-неполное всасывание в тонких кишках,

-нарушение соединения кобальта с гамма-глобулином (пернициозная анемия).

Последствие: анемия, пернициозная анемия.

Нарушение обмена цинка. Цинк входит в состав ферментов (корбоксипептидаза, карбоангидраза, трансфосфорилаза, уриказа, дегидрогеназа) и гормонов (инсулин). При дефиците возможны инсулиновая недостаточность, деминерализация костей.

*Нарушение обмена молибдена*. Молибден входит в состав ксантиноксидазы, участвует в синтезе мочевой кислоты. При высокой концентрации в крови молибдена – «молибденовая» подагра.

Нарушение обмена фтора. Входит в состав зубов. Недостаток способствует кариесу, избыток – флюорозу (хрупкость зубов).

*Нарушение обмена йода.* Йод из крови поступает щитовидную железу. Недостаток йода ( в почве, воде) - эндемический зоб. Компенсаторным является усиление синтеза трийодтиронина. При продолжительном дефиците йода развивается гипотиреоз.

Глава VIII. Нарушение водного обмена (обезвоживание - отеки).

8.1. Обезвоживание (недостаток поступления – потеря ).

*Недостаточное поступление воды*. Причины:

-сужение пищевода,

-коматозное состояние,

-недоношенные и тяжело больные дети,

-отсутствие жажды (идиотия, микросефалия).

В состоянии абсолютного голодания суточный дефицит воды составляет 700 г. через7-10 дней наступает смерть. Депо воды: мышцы, кожа, печень. У детей потеря воды относительно больше.

*Избыточное потеря воды* – от гипервентиляции легких, особенно у детей, от полиурии (не сахарный диабет, нефриты).

*Обезвоживание от недостатка электролитов.* Электролиты способны связывать и удерживать воду, особенно ионы калия, натрия, хлора. Обезвоживание не развивается, если с водой поступает и электролиты. 90 % воды составляет внеклеточная и 10 % - внутриклеточная. При потери воды в основном убывает внеклеточная, поэтому происходит сгущение крови, что затрудняет кровообращение. Прием чистой воды без соли, то есть без электролитов ведет к внутриклеточному отеку. Причины потери электролитов и воды:

- через желудочно-кишечный тракт (продолжительные рвоты, поносы, обширные раны и ожоги);

- через почки (экспериментально путем введения гипертонических растворов, мочевины, клинически – нефриты, аддисоновая болезнь);

-через кожу (обильное потение).

Патогенез обезвоживания.

- кровь - сгущение (ангидремия),

-сердечно-сосудистая система – уменьшается ОЦК (оббьем циркулирующей крови), уменьшается минутный оббьем, перераспределение крови в пользу мозга и сердца, печени, гипотезия сосудов.

-ЦНС – недостаток глюкозы, кислорода, нарушение ферментного обмена, ацидоз, азотемия, гипотензия сосудов; в результате судороги, галлюцинации, комотозное состояние;

-почки – недостаток кровообращения в паренхиме, последующие деструктивные изменения в канальцах и результат нарушение фильтрации и усиление реабсорбции мочевины, приводящая к ацидозу вследствие накопления в крови кетоновых тел, молочной, пировиноградной, лимонной кислот;

-желудочно-кишечный тракт – растяжение желудка, парез кишечника, нарушение всасывания, кровоснабжения тканей.

8.2. Задержка воды в организме

*Водное отравление.* Может наступить если поступление воды больше , чес выведение ее, например, при гидронефрозах, в состояниях шока, послоперационный период, при несахарном мочеизнурении, когда принимают антидиуретический препарат.

*Отеки.* Водянка – накопление жидкости в полостях., Асцит – накопление в брюшной полости. Гидроторакс – в плевральной полости. Гидроперикардиум – в сердечной сумке. Скопившаяся жидкость – транссудат. Воспалительный выпот отличается от транссудата. Обьем жидкости поддерживается электролитами. Изменение электролитного состава приводит к перераспределению жидкости в организме.

Увеличение общего содержания воды в организме может наблюдаться при сохранении ее нормальной осмотической концентрации (изотоническая гипергидротация). Существует гипотоническая гипергидратация, гипертоническая гипергидратация. Снижение осмолярности биологической жидкости ниже 300 мосм на 1 л. называется гипосмией, повышение осмолярности выше 330 мосм на 1л. называется гиперосмией, или гиперэлектролитемией.

*Механизм возникновения отеков.* Обмен жидкости между сосудами и тканями происходит через стенки капилляров. Проницаемость зависит:

1. Гидростатическое давление крови и величина тканевого сопротивления.
2. Коллоидно-осмотическое давление плазмы крови и тканевой жидкости.
3. Проницаемость капиллярной стенки.

*Роль гидростатического фактора.* Определяется давлением и скоростью крови в капиллярах. При повышении гидростатического давления увеличивается фильтрация (фильтрационное давление) в прекапиллярах и уменьшается обратный мок жидкости в сосуды в посткапиллярах. Так возникает застойный механический отек (сердечный, тромбофлебит, у беременных).

*Роль коллоидно-осмотического фактора.* При уменьшении онкотического давления крови возникают онкотические отеки. В норме фильтрация происходит в прекапиллярах, резорбция в посткапиллярах, а при понижении онкотического давления – наоборот. Так наблюдается при алиментарных, почечных, печеночных отеках.

*Роль проницаемости капиллярной стенки.* Увеличение может вызвать отеки. Но при этом повышается как фильтрация, так и резорбция. Отек зависит от повышения онкотического давления в тканях, например при воспалении. Проницаемость стенок капилляров зависит нейрогуморальной регуляции, от действия химических токсикантов (хлор, фосген, люизит) (токсические отеки).

*Роль лимфообращения.* Например, при повышении давления в системе верхней полой вены затрудняется отток лимфы из тканей. Так возникают сердечные отеки. При значительном понижении концентрации белков крови (нефротический отек) лимфоток ускоряется и лимфа не успевает проникать в кровь возникает стек. Пример слоновость – лимфатический отек вследствие механической закупорки путей оттока.

*Роль активной задержки электролитов и воды.* Нарушение нервно-гуморальной регуляции, повышение и понижение альдостерона приводит к скоплению электролитов и воды (болезни гомеостаза).

*Сердечные отеки.* Сердечная недостаточность сопровождается повышением венозного давления в системе верхней полой вены, что вызывает спазм лимфатических сосудов с выходом лимфы в ткани. Одновременно снижается синтез белков в печени и вывод белков почками, что ведет к уменьшению концентрации белков крови, то есть падению онкотического давления крови с выходом жидкости из сосудов в межтканевое пространство.

*Почечные отеки (нефритические и нефротические отеки).*

Нефротические отеки – потеря большого количества альбумина с мочой вызывает гипопротеинемию при усилении фильтрации в клубочках и снижении реабсорбции белков в канальцах почки – падает онкотическое давление в крови, наступает гиповолемия. Против гиповолемии мобилизуется задержка натрия с помощью альдостерона и антидиуретического гормона (АДГ).

Нефретические отеки: при нефрите повышена концентрация в крови альдостерона (при стимуляции ангиотензинном -2) и АДГ. Это для задержки натрия и воды в сосудах. Гипернатриемия вызывает снижение выведение воды с мочой. Одновременно повышается онкотическое давление в тканях и гидрофильность их.

*Асцит и отек при циррозе печени.* Повышение гидростатического давления в системе воротной вены ведет к асциту. С усилением асцита и повышением внурибрюшного давления до предела и с нарушением функции печени повышается онкотическое давление в тканях, наступает динамическая лимфатическая недостаточность, то есть транссудация жидкости превосходит емкость лимфатических путей. Повышается секреция альдостерона с последующей задержкой натрия.

*Значение отека для организма.* Есть повреждающие и защитные проявления отеков.

Повреждающие – сдавление тканей отечной жидкостью с нарушением трофики их, затруднение обмена между кровью и тканями, легче инфицируются ткани. Если отечная жидкость гиперосмотична, то наступает обезвоживание клеток с жаждой, температурой. Если отечная жидкость гипоосмотична, то развивается внутриклеточный отек, с признаками водного отравления. Нарушение электролитного баланса может привести к нарушению кислотно-щелочного равновесия. Скопление жидкости в головном мозге, сердечной сумке, плевральной полости может привести к нарушению функции органов.

Защитное – снижает токсичность в крови, сохранение осмотического давления сред организма, задерживает распространение токсических веществ в организме.

Глава IV. Нарушение кислотно-щелочного равновесия

КЩР зависит от состояния буферных систем (бикарбонатный, фосфатный, белковый, гемоглобиновый). Ацидоз – повышение в крови кислого компонента (РН низкий) и водородных ионов. Алкалоз – повышение в крови абсолютного и относительного количества оснований и водородных ионов.

Выделяют компенсированный, когда РН остается в норме и декомпенсированный. Когда РН смещается за пределы нормы ацидоз и алкалоз. В норме РН = 7,35-7,45. По механизму развития различают газовые (дыхательные, респираторные) и негазовые (обменные, метаболические).

9.1. Газовый ацидоз

Газовый ацидоз развивается при избытке угольной кислоты в организме (гиперкапния). Причины:

1.недостаточность внешнего дыхания (заболевания легких, угнетение дыхательного центра). 2. Недостаточность кровообращения. 3. Высокая концентрация СО2 в воздухе. Срочная компенсация – раздражение дыхательного центра – одышка.

СО 2 в крови находится в виде Н+ и НСО3. Н+ в гемоглобине, НСО3 в плазме в обмен на ионы хлора. Компенсаторные механизмы направлены на связывание СО2 и увеличение бикарбонатов, то есть на сохранение соотношения между Н2СО3 и NаНСО3 1:20 (компенсированный ацидоз). При дальнейшем накоплении СО2 соотношение становится меньше 1:20 (декомпенсированный ацидоз) – происходит на фоне гипоксии и переходит на метаболический ацидоз. При высоком СО2 сужаются бронхи, увеличивается слиз, нарушается кровообращение, снижается образование мочи, повышается уровень катехоламинов, но давление крови падает, так как ослаблены адренорецепторы.

9.2. Газовый алкалоз

Гипокапния вследствие гипервентиляции, снижается возбудимость дыхательного центра, появляется периодическое дыхание, угнетение сосудодвигательного центра, сосудистая гипотезия, падает минутный обьем сердца, падает осмотическое давление крови (из-за выведения солей натрия и калия), возрастает диурез, развивается обезвоживание.

При сохранении соотношения между Н2СО3 и NаНСО3 1:20 (компенсированный алкалоз). При дальнейшем снижении СО2 соотношение становится больше 1:20 (декомпенсированный алкалоз).

9.3. Негазовый ацидоз

Частая и тяжелая форма. Причины:

1.избыточное образование кислых продуктов (кетоновые тела, ацетоуксусная, молочная кислота) при сахарном диабете, гипоксии, голодании; 2. Нарушение выведения кислых продуктов почками; 3. Потеря щелочей при поносах, кишечных свищах.

Компенсаторные механизмы:

1. Разбавление кислых продуктов внеклеточными жидкостями.
2. Выведение СО2, который образуется при соединении бикарбонатов с кислыми продуктами.
3. Включается белковый буфер.

При сохранении соотношения между Н2СО3 и NаНСО3 1:20 (компенсированный ацидоз). При дальнейшем накоплении кислых продуктов соотношение становится меньше 1:20 (декомпенсированный ацидоз).

Последствия: нарушение сердечней деятельности, падение АД, понижается сродство кислорода к гемоглобину, гипоксия и гипоксемия.

9.4.Негазовый алкалоз

Причины:1. Введение в организм большого количества щелочных веществ (бикарбоната, цитрата, лактата). 2. Потеря большого количества желудочного сока (неукротимая рвота, желудочный свищ, стеноз привратника). 3. Гиперпродукция глюкокотикоидов. 4. Описан врожденный метаболический алкалоз у детей (хлордиарея). В основе лижит потря хлора и калия с изменением в кишечнике.

Компенсаторные механизмы направлены на удаление избытка бикарбонатов и задержка углекислоты. При понижении в крови водородных ионов тормозится дыхательный центр, в результате снижается легочная вентиляция и в крови накапливается СО2. Соотношение Н2СО3 : NаНСО3 сохраняется на 1:20. Одновременно белки отдают водородные ионы и связывают натрия. С мочой выделяется большое количество бикарбоната и двуосновного фосфата (компенсированный алкалоз). Однако повышается возбудимость дыхательного центра СО2 удаляется, увеличивается в крови ионы кальция, начинаются судороги (декомпенсированный алкалоз).

**Общая патофизиология клетки**

На разные повреждения клетки реагируют по разному, но в сторону защиты и компенсации. Например, угнетение окислительного процесса в поврежденной клетке сопровождается гликолизом.

При механическом повреждении тканей и кровеносных сосудов вступают вовзаимодействие тромбокиназа и протромбин. Происходит свертывание крови и образовавшися сгусток закрывает дефект.

Повреждение клеток кожи ультрафиолетовыми лучами освобождает фермент тирозиназу, под влиянием которых образуются пигменты, защищающие от воздействия этих лучей.

Под влиянием повреждающего действия в клетке нарушается ферментативный процесс – дистрофии, или смерть клетки – некроз, смертельные изменения – некробиоз, обративные изменения – паранекроз.

**Глава I. Патофизиологические выражения повреждения клеток**

Повреждение клетки –типический патологический процесс. Результат – нарушение внутриклеточного гомеостаза, структурной и функциональной целостности. Виды – острое и хроническое. Механизмы: 1.Липидные – перекисное окисление липидов (ПОЛ) под влиянием свободных радикалов (супероксидный анион – НО2, гидроксильный радикал – ОН, водородный радикал – Н, синглетный радикал – О2), а также при ослаблении антиоксидантов (супероксиддесмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, вит.Е,С), 2. Активация мембранных фосфолипаз, 3.Избыток свободных жирных кислот, 4. Повышение кальция в цитоплазме, 5.Осмотические, то есть нарушение баланса расположения ионов калия и натрия на поверхности клеточной оболочки, 6. Ацидоз клетки –повышение ионов водорода внутри клетки.

**1.1.Специфические выражения повреждения клеток**

Механические повреждения – нарушение целостной функции клетки.

Термические повреждения – денатурация и коагуляция (свертывание) структур клетки.

Облучение – образование свободных радикалов.

Химическое (токсическое) – подавление окислительных ферментов (цитохромоксидазы цианидами, суксинатдегидрогеназы солями малоновой кислоты, холинэстеразы диизопропилфторфосфатом, гликолиза моноиодацетатом, пируватоксидазной системы мышьяком).

Токсины животного и растительного происхождения подавляют ферменты растворяясь в фосфолипидах биомембран.

**1.2.Неспецифические выражения повреждения клеток**

К неспецифическим или общим проявлениям повреждения клеток относятся: денатурация (сворачивание или коагуляция) белков, отек и растворение, внутриклеточный ацидоз, выход ионов калия из клетки, нарушение проницаемости мембран и др.

При денатурации белков изменяются растворимость, оптическая активность, размеры молекул, выявляются скрытые в нативном белке функциональные группы (SH – группы цистеина).

Нарушение проницаемости мембран. Клеточная оболочка, оболочка органелл представляют собой мембраны, состоящие снаружи из молекул фосфолипидов и внутри из белков (в.ч.ферментов). Повреждение может охватить как фосфолипидов, так белковых структур. Механизмы повреждения мембран с повышением проницаемости:

- перекисное окисление ненасышенных жирных кислот и фосфолипидов, активируемое соединениями железа, образование гидроперекисей, агрессивных структурам клетки.

- активация мембранных фосфолипаз.

- Осмотическое растяжение пептидной основы мембран.

- повреждающее действие иммунных комплексов.

Поступление и выход веществ через биомембрану происходит диффузно (пассивно), а также принудительно против градиента концентрации (активно) с помощью ферментов (клеточных насосов потреляя энергии, освобожлаемой при распаде АТФ). Например, концентрация ионов калия на внутренней поверхности оболочки клетки 20 раз превышает, чем на наружной поверхности, а концентрация ионов натрия – наоборот. Это достигается благодаря калиево-натриевого насоса. Работают переносчики ионов – ферменты пермеазы.

При повреждении чаще наблюдается повышение проницаемости биомембран к макромолекулам (белки, коллоидные краски), к низкомолекулярной массой (аминокислоты, глюкоза),а также к ионам. При освобождении ферментов лизосом – растворяются структуры клетки. Нарушается работа диффузионно-осмотичеких механизмов, ионных насосов (калий-натрий, Н-ОН), а также неэлектролитов (глюкоза, аминокислот).

Например, при повреждении клеток печени в крови оказывается фермент аспартатаминотрансфераза, что учитывается при диагностике.

Обмен воды в тканях при повреждениях. Выход воды из клетки обуславливает отеки в тканях (воспаление, травмы).

Нарушение каливо- натриевого насоса приводит к выходу калия в межклеточное пространство (гипоксия тканей, высокие дозы минералокортикоидов).

Изменение активности внутриклеточных ферментов. При повреждений органелл наступает активация внутриклеточных протеиназ – катепсинов, триптаз, протеаз, которые разрушают структуры клетки. Нарушается коллоидное состояние содержимого клетки, что ведет к колликвации (разжижение) и коагуляции (свертывание), снижение ph (ацидоз), в конце –аутолиз. В митохондриях снижается поглощение кислорода, усиливается аэробный гликолиз из-за угнетения эффекта Пастера (подавление гликолиза при наличии кислорода). В результате снижается окислительное фосфорилирование, синтеза АТФ (снижение коэффициента фосфорилирования - Р/О).

При гипоксии вследствие снижения синтеза АТФ нарушается работа кальциевого насоса. Ионы кальция устремляются внутрь клетки и повышают активность фосфолипазы. Фосфолипаза разрушает структуры клетки, нарушается работа насосов (калия/натрия, Н/ОН), усиливается проницаемость клеточной мембраны.

Ацидоз повреждения. Любое повреждение вызывает ацидоз клетки. Ацидоз клетки первичный, ацидоз тканей при воспалении, гипоксии- вторичный. Причина ацидоза клетки – активация протеолиза,липолиза,гликолиза и гликогенолиза, катепсина.

Медиаторы повреждения. Это – токсические эффекторы первичного действия повреждающего агента, которые распространяются по организму по крови , лимфе.

Существуют медиаторы повреждения скелетных мышц – гистамин, аденозин полипептиды. Медиаторы воспаления – гистамин, серотонин, кинины. Медиаторы аллергии - гистамин, серотонин, кинины. Медиаторы повреждения нервной ткани – ацетихолин, норадреналин.

Повышение сорбционные (поглатительные) свойства клеток. При повреждении клетки поглащают краски диффузно. В норме избирательно. В основе лежит уменьшение дисперсности и увеличение вязкости коллоидов.

Усиление сверхслабого свечения (ССС) клеток при повреждении.

Определяется с помощью фотоумножителей, например, жизнеспособностей тканей.

Сопротивление тканей электрическому току низкой частоты (электропрововодность). При повреждении снижается. Полное сопротивление тканей наз. импеданс (килоциклы/сек. или ом/см2). Импеданс снижается при вегетативных неврзах.

Уменьшение мембранного потенциала при повреждениях. Это результат нарушения каливо-натриевого насоса (облучение, гипоксия, аллергия, охлаждение).

**Глава II. Повреждение субклеточных структур**

**2.1.Повреждения эндоплатического ретикулома**

Повреждения: разрывы трубок, пузырьков, цистерен, разрыв рибосом с последующим разрушением. Страдает функция синтетическая, антитоксическая. Известно, что, например, при отравлении фенобарбиталом в эндоплазмтическом ретикуломе клеток крыс образуется новый фермент, окисляющий фенобарбитал. При воздействии 3,4 бензпирина или 3 метилхолантрена вызывает образование в э.р. новых ферментов, разрушающих эти вещества (кольцевые гидроксилазы,N-деметилаза).

**2.2.Повреждения митохондрий**

Повреждения: коагуляция, лизис, фрагментация структур, миелиноподобные структуры. Однако фрагментах сохраняются ферменты окисления – цитохромоксидаза, дегидрогеназы, кислая фосфотаза, суксинатдегидрогеназа, рибонуклеаза, глютоминаза, ферменты окислительного фосфорилирования.

Причины: в клетках миокарда при сердечной недостаточности, гипоксии, интоксикации, инфекции.

2.3.Повреждения лизосом

Повреждения: разрыв оболочки лизосом с выходом ферментов, способных лизировать часть или всей клетки (катепсины, шелочная фосфатаза, рибонуклеаза, кислая дезоксирибонуклеаза, гиалуранидаза).

Причины: эндотоксины кишечно-тифозной группы, двуокись кремния, двуокись титана, алмазная пыль.

2.4.Повреждения рибосом

Повреждения: деформация рибосом и разрыв из эргастоплазмы с последующим лизисом, распад полисом на фрагменты в виде завитков и отдельных деформированных рибосом.

Причины: интоксикация, гипоксия, опухоли.

2.5. Механизмы клеточных дистрофий

Нарушение водного обмена между клеткой и средой, между клеткой и органеллами наступает вследствие расстройства водных и электролитных насосов (калия/натрия, Н/ОН). Наблюдается «мутное набухание» клетки вследствие вакуолизации (эпителий канальцев почек при нефрозе), «вакуольное перерождение» (в клетках печени, скелетных мышц, лейкоцитах при инфекции и интоксикации), « зернистое перерождение», когда капли в цитоплазме становятся несколько больше. В содержимом капли обнаруживаются кроме воды белки, липиды. На поверхности клетки могут появляться пузырки. Разрушение этих пузырьков приводит к растеканию содержимого клетки (воспаление легких и других органов).

Отложение промежуточных продуктов в цитоплазме вследствие нарушения ферментативного процесса приводит к различным формам дистрофий.

В основе гиалиноза артериол лежит накопление в стенке гиалина. Внутриклеточное накопление гиалина происходит и в печени. При этом могут возникнуть иммунные комплексы.

Мукоидная дистрофия в эпителии возникает вследствие накопления мукополисахаридов. В дальнейщем вся клетка превращается в слизь.

Диффузное слизистое перерождение соединительных тканей (миксоматоз) (кости, хрящи, сухожилия).

Амилоидоз – отложение в клетках белка амилоида (селезенка, поски, хронические инфекции, нагноения, сифилис).

Жировая дистрофия, жировая инфильтрация (липиды в виде капель) (печень, гипоксия, инфекции). Жировая инфильтрация печени при алкоголизме.

Миелиновая дегенерация, миелиновая инфильтрация при отложении в артериях холестерина.

Гликогеновая дистрофия при отложении в клетках гликогена.

Минеральная дистрофия при отложении в клетках солей кальция в костях, сухожилиях, хрящах.

2.6.Свободные радикалы и патология

Многие патогенные факторы содержат свободные радикалы, способные вызвать свободнорадикальное окисление или сами не являются свободными радикалами, но способны в комплексе с другими веществами могут спровоцировать свободнорадикальное окисление.Таким веществам относятся некоторые канцерогены.

Свободнорадикальное окисление подавляет окислительное фосфорилирование и антоксидантную защиту организма, участвует в механизме многих патологических процессов.

**Апаптоз** (опадание листьев)клетки –удаление клетки из организма (путем фагоцитоза фрагментов погибшей клетки). Это элименация клеток и неклеточных структур в процессе физиологической и репаративной регенерации (обнавления) тканей. Причины: внеклеточные и внутриклеточные факторы. Осуществляется путем активации специализированных внутриклеточных апоптозных процессов, которые регулируются определенными апоптозными генами.

Стадии клеточного апоптоза:

1-инициация апоптоза, 2-программирование апоптоза, 3-реализация программы апоптоза.

1.Стадия инициации апоптоза. Патогенные причинные факторы : а– внутриклеточные, б - внеклеточные.

А-внутриклеточные:физико-химические агенты (ацидоз, свободные радикалы, повышение температуры),вирусы, способные проникать в клетку (гепатотропные, нейротропные), гормоны, способные проникать в клетку (стероидные, тиреоидные).

Б-внеклеточные :отрицательные (дефицит ферментов, гормонов, факторов роста), положительные (фактор некроза опухоли - ФНО), смешанные (антигены, митогены).

2. Стадия программирования. Эффекторы апоптоза: а-прямые, б-опосредованные.

А – прямые эффекторы апаоптоза - каспазы: адапторные белки, протеазы, цитохром С.

Б – опосредованные эффекторы в геноме клетки-эндонуклеазы: белки промоторы, белки ингибиторы.

3. Стадия реализации программы апоптоза.

А – активация эффекторов каспазы для разрушения структур цитоплазмы.

Б –активация эндонуклеазы для разрушения структур ядра.

Апоптоз клетки завершается распадом на фрагменты, то есть на апаптозные тельца, которые подвергаются фагоцитозу.

# **ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ**

**по патофизиологии для студентов III курса лечебного факультета**

1. Предмет и задачи патологической физиологии как «философии медицины», ее взаимосвязь с другими медицинскими дисциплинами и значение для современной клинической и профилактической медицины. Экологические аспекты патофизиологии.
2. Основные этапы развития патофизиологии (Гиппократ, Гален, Демокрит, Вирхов, Селье). Гуморальная и солидарная теория патологии, ятрофизическое и ятрохимическое направления в медицине.
3. Основные этапы развития отечественной патофизиологии, ее особенности, принципы (эволюционный – И.И. Мечникова, нервизма – И.И. Сеченова, С.П. Боткина, И.П. Павлова). Методы патофизиологии, экспериментальное моделирование болезней.
4. Общее учение о болезни (В.В. Пашутин, А.Д. Адо, Н.Н. Зайко и др.). Понятие «здоровье» и понятие «болезнь». Периоды и исходы болезней. Ятрогенные заболевания и деонтологические аспекты патофизиологии и медицины.
5. Терминальные состояния. Основные закономерности различных этапов умирания (снижение регуляции ЦНС, сердца, дыхания, обмена веществ и т.д.). Смерть клиническая и биологическая. Основные принципы и методы оживления (В.А. Неговский).
6. Роль причины и условий в возникновении болезней, их диалектическая связь. Анализ некоторых представлений общей этиологии (монокаузализм, конституционализм, теория факторов и т.д.).
7. Понятие о патогенезе. Диалектно-материалистическое понимание роли местного и общего, ведущего звена и порочных кругов, причинно-следственных отношений и других философских категорий и законов в патогенезе. Повреждения первичные и вторичные.
8. Саногенез. Компенсаторные функции организма и их роль в механизмах выздоровления. Роль нервной, эндокринной и иммунной систем в выздоровлении.
9. Кинетозы: определение, причины, их вызывающие, патогенез расстройств при них. Ускорение, перегрузки, невесомость. Расстройства при них. Расстройства в организме, связанные с полетом в космос.
10. Патологические процессы, связанные с механическими факторами – растяжением, разрывом, синдромом длительного раздавливания.
11. Патогенное действие повышенной температуры внешней среды на организм. Патогенез теплового и солнечного ударов. Ожоги и ожоговая болезнь.
12. Патогенное действие на организм низкой температуры. Общее охлаждение, отморожение, простудные заболевания. Применение искусственной гипотермии и гибернации с лечебной целью.
13. Патогенное действие на организм инфракрасных, ультрафиолетовых лучей и лучей лазера.
14. Повреждающее действие на организм ионизирующих излучений. Лучевая болезнь: классификация, стадии развития, патогенез и отдаленные последствия. Экологические аспекты данного вопроса.
15. Патогенез болезнетворного действия на организм электрического тока. Механизмы нарушения функций и причины смерти от электротравм. Первая помощь.
16. Механизмы болезнетворного действия акустической энергии (звук, ультразвук). Специфическое и неспецифическое действие шума, ранние и отдаленные последствия его действия. Использование ультразвука в медицине.
17. Действие на организм пониженного барометрического давления. Горная и высотная болезнь, стадии развития. Принципы профилактики и оказания первой помощи.
18. Действие на организм повышенного барометрического давления. Патогенез кессонной болезни. Принципы профилактики и терапии.
19. Понятие о гериатрии и геронтологии. Старение организма. Теории старения. Особенности развития патологических процессов у людей пожилого и старческого возраста. Методы борьбы с преждевременной старостью.
20. Роль наследственности в патологии, методы ее изучения. Сходство и различия приобретенных, врожденных, наследственных и семейных форм патологии. Их этиология.
21. Общие закономерности патогенеза генных болезней. Примеры генных наследственных болезней с нарушением синтеза транспортных, структурных и ферментных белков. Типы передачи наследственных болезней (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, ко-доминантный, промежуточный и смешанный).
22. Хромосомные болезни – полиплоидии, анеуплоидии, их проявления и патогенетические особенности. Возможные пути профилактики и методы лечения наследственных заболеваний. Значение охраны окружающей среды.
23. Учение Г. Селье о стрессе как о неспецифической реакции организма на экстремальные воздействия. Стадии и механизмы развития стресса. Защитно-приспособительное и патогенное значение стресса.
24. Повреждение клетки, причины, виды, стадии (паранекроз, некробиоз, некроз). Специфические и неспецифические формы повреждения. Апоптоз, его значение в норме и патологии.
25. Общие механизмы повреждения клетки. Расстройство энергетического обеспечения, повреждение мембран и ферментов клетки, значение перекисного окисления липидов, дисбаланса ионов натрия, калия и кальция и жидкости в механизмах повреждения клетки.
26. Нарушение структуры и функции клеточных органелл – ядра, рибосом, эндоплазматической сети, лизосом, митохондрий.
27. Механизмы защиты и адаптации клеток при повреждении. Приспособительные изменения функциональной активности клеток. Клеточная и субклеточная регенерация.
28. Учение о конституции организма. Конституциональные типы: их классификация, различия и механизмы формирования. Значение конституции в патологии. Диатезы, их виды, значение в патологии (лимфатико-гипопластический, экссудативный, нервно-артритический).
29. Понятие реактивности. Виды и механизмы реактивности. Формы индивидуальной реактивности и факторы, определяющие ее. Особенности реактивности детского возраста.
30. Резистентность организма – пассивная и активная, первичная и вторичная. Взаимосвязь реактивности и резистентности.
31. Патология неспецифических факторов защиты (фагоцитоза, комплемента, системы пропердина).
32. Иммунодефицитные состояния, их классификация. Первичные (наследственные и врожденные) иммунодефициты. Классификация, проявления и последствия.
33. Вторичные (приобретенные) иммунодефициты и иммунодепрессивные состояния, их причины, принципы лечения.
34. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Этиология, частота, патогенез, последствия.
35. Определение понятия, общая характеристика, актуальность аллергии. Классификации аллергических реакций (Р. Кук, А.Д. Адо, Джилл-Кумбс). Взаимоотношение аллергии и иммунитета.
36. Аллергические реакции 1 типа (реагиновые). Стадии, медиаторы аллергии 1 типа, механизмы их действия. Клинические проявления (анафилактический шок, атопические реакции).
37. Аллергические реакции 2 типа (цитотоксические). Стадии, медиаторы, механизмы их действия, клинические проявления.
38. Аллергические реакции 3 типа (иммунокомплексные). Стадии, медиаторы, механизмы их действия, клинические проявления (сывороточная болезнь, феномен Артюса).
39. Аллергические реакции 4 типа (клеточно-опосредованные). Стадии, медиаторы, механизмы их действия.
40. Аутоиммунные болезни. Этиология, патогенез. Роль внешних и внутренних факторов в патогенезе аутоиммунных заболеваний.
41. Тканевая несовместимость, ее механизмы. Трансплантация, ее виды. Понятие о трансплантационных антигенах и иммунологической толерантности. Реакция «трансплантат против хозяина». Значение аллергических реакций замедленного типа в проблеме пересадки органов и тканей.
42. Шок, характеристика понятия. Стадии шока, основные структурные и функциональные нарушения на разных стадиях шока. Травматический шок, этиология, патогенез.
43. Этиология и патогенез различных видов шока, их сходство и различия (септический, гемотрансфузионный, кардиогенный). Основные принципы профилактики и терапии.
44. Шоковые реакции (коллапс, обморок). Определение, классификация, патогенез. Сходство и различия шока и коллапса.
45. Кома, определение, классификация, стадии или степени; неврологическая первичная кома, принципы терапии.
46. Артериальная гиперемия, ее причины, признаки, механизмы развития. Особенности микроциркуляции, исходы и последствия различных видов артериальной гиперемии.
47. Венозная гиперемия, ее причины, признаки, механизмы развития. Особенности микроциркуляции. Последствия венозной гиперемии, патофизиологическое обоснование лечебного применения ее.
48. Местное малокровие, стаз. Причины и механизмы ее развития, последствия для организма. Коллатеральное кровообращение и его значение.
49. Тромбоз. Тромбогенные факторы и механизмы тромбообразования. Виды тромбов. Исходы тромбозов.
50. Эмболия. Причины и механизмы образования эмболов. Виды эмболий. Механизмы расстройств, возникающих при эмболиях.
51. Кровотечения, виды. Компенсаторно-приспособительные и патологические реакции при кровопотере. Методы экстренной остановки кровотечений и оказания помощи.
52. Определение понятия воспаление, его этиология. Основные компоненты воспалительного процесса. Общие и местные признаки воспаления.
53. Первичная и вторичная альтерация при воспалении. Особенности изменения обмена веществ, патохимические и физико-химические изменения в очаге воспаления.
54. Медиаторы воспаления. Их виды и происхождение, роль в развитии вторичной альтерации, общей динамике воспалительного процесса.
55. Эмиграция лейкоцитов при воспалении, ее механизмы, факторы хемотаксиса.
56. Реакция сосудов микроциркуляторного русла при воспалении. Динамика изменения кровотока, стадии и механизмы.
57. Экссудация. Механизмы возникновения воспалительных отеков. Состав и виды экссудатов.
58. Ответ острой фазы. Взаимосвязь местных и общих реакций организма на повреждение. Важнейшие проявления ответа острой фазы. Белки и основ­ные медиаторы ответа острой фазы; их происхождение и биологические эффекты.
59. Теории воспаления. Принципы классификации воспаления. Биологическое значение воспаления. Диалектическая взаимосвязь повреждения и защитно-приспособительных реакций в воспалительном процессе.
60. Определение понятия и общая характеристика гипоксии. Типы гипоксии. Устойчивость различных органов и тканей к гипоксии.
61. Этиология и патогенез основных видов гипоксии. Экстренные и долговременные адаптивные реакции при гипоксии, их механизмы.
62. Лихорадка, определение, причины возникновения. Пирогенные вещества, их химическая природа и источники образования. Отличие лихорадки от экзогенного перегревания и других видов гипертермии.
63. Стадии лихорадки. Терморегуляция на разных стадиях лихорадки. Изменения обмена веществ и физиологических функций организма при лихорадке. Виды лихорадки и типы температурных кривых при лихорадке. Биологическое значение лихорадочной реакции.
64. Опухоли, роль бластомогенных факторов химического и физического характера, онкогенных вирусов. Биологические особенности доброкачественных и злокачественных новообразований. Отличие опухолевой клетки от нормальной.
65. Основные теории генеза опухолевого роста. Современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза. Значение онкогенов, роль онкобелков в канцерогенезе.
66. Антибластомная резистентность организма - антиканцерогенные, антимутационные, антицеллюлярные механизмы. Паранеопластический синдром как пример взаимодействия опухоли и организма. Принципы профилактики и лечения опухолей. Механизмы резистентности опухолей к терапевтическим воздействиям.
67. Виды и стадии голодания. Изменения обмена веществ и функций организма при голодании.
68. Нарушения энергетического и основного обмена. Роль нервной и эндокринной систем в патогенезе этих нарушений.
69. Нарушения основных этапов белкового обмена. Положительный и отрицательный азотистый баланс.
70. Причина нарушений обмена аминокислот, их роль в патологии. Этиология и патогенез подагры.
71. Нарушения углеводного обмена, гипо- и гипергликемия, их причины и виды. Экспериментальные модели недостаточности инсулина.
72. Сахарный диабет, его виды. Нарушения углеводного и других видов обмена и физиологических функций при сахарном диабете. Диабетические комы (кетоацидотическая, гиперосмолярная), их патогенетические особенности.
73. Нарушение основных этапов жирового обмена. Жировая инфильтрация и дистрофия. Гиперкетонемия. Виды ожирения.
74. Нарушение холестеринового обмена. Гиперхолестеринемия. Роль нарушений липидного обмена в развитии атеросклероза.
75. Патогенез нарушений водно-солевого обмена. Положительный и отрицательный водный баланс. Экспериментальное воспроизведение дегидратации и гипергидрии.
76. Отеки. Патогенетические факторы отеков: механический, мембраногенный, онкотический, осмотический. Патогенез сердечных, почечных, воспалительных, токсических, аллергических, голодных отеков.
77. Основные виды и причины обезвоживания организма. Изменения в организме при обезвоживании, последствия.
78. Нарушения электролитного обмена (натрия, кальция, магния). Основные причины и механизмы нарушений электролитного гомеостаза.
79. Нарушения кислотно-основного равновесия. Ацидозы, алкалозы и их виды. Расстройства в организме при различных видах ацидозов и алкалозов. Компенсаторные реакции организма при нарушениях кислотно-основного равновесия.
80. Жирорастворимые витамины и патологические процессы, связанные с их избытком и недостатком.
81. Водорастворимые витамины и патологические процессы, связанные с их избытком и недостатком.
82. Понятие о недостаточности кровообращения, ее формы и основные гемодинамические показатели и проявления. Сердечная недостаточность, ее виды, причины возникновения.
83. Перегрузочная форма сердечной недостаточности. Механизмы срочной и долговременной адаптации сердца к перегрузкам. Гипертрофия миокарда, стадии, особенности гипертрофированного сердца, механизм его декомпенсации.
84. Патогенез недостаточности сердца и общих расстройств кровообращения при нарушениях внутрисердечной гемодинамики. Пороки клапанов сердца, их основные виды.
85. Нарушения коронарного кровообращения, этиология, патогенез ИБС. Инфаркт миокарда.
86. Патология сердечного ритма, связанная с нарушением автоматизма. Виды, причины, механизмы возникновения и электрокардиографические проявления.
87. Патология сердечного ритма, связанная с нарушением возбудимости миокарда. Виды, причины, механизмы возникновения и электрокардиографические проявления. Фибрилляция и дефибрилляция сердца.
88. Патология сердечного ритма, связанная с нарушением проводимости миокарда. Виды, причины, механизмы возникновения и электрокардиографические проявления.
89. Первичная артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь), ее этиология, патогенез, стадии.
90. Вторичные (симптоматические) артериальные гипертензии. Их виды, причины, механизмы развития.
91. Артериальная гипотония. Гемодинамические механизмы гипотензивных состояний. Конституциональная гипотензия. Острые и хронические патологические гипотензии.
92. Характеристика понятия дыхательной недостаточности. Одышка, механизм ее возникновения. Асфиксия как проявление острой дыхательной недостаточности.
93. Нарушения регуляции внешнего дыхания. Патологические формы дыхания (периодическое дыхание, терминальное дыхание). Виды, этиология, патогенез.
94. Вентиляционные формы дыхательной недостаточности. Этиология, патогенез нарушения вентиляции легких по обструктивному типу.
95. Этиология, патогенез нарушения вентиляции легких по рестриктивному и смешанному типу. Пневмоторакс, этиология, виды, патогенез.
96. Диффузионные формы дыхательной недостаточности. Причины, проявления.
97. Нарушения легочного кровотока (перфузионные формы недостаточности), их причины, последствия. Соотношение вентиляции и перфузии в норме и при патологии.
98. Изменения общего количества циркулирующей крови: нормо-, гипо- и гиперволемии, их виды, механизмы возникновения и последствия для организма.
99. Нарушения регуляции эритропоэза. Регенеративные и дегенеративные формы эритроцитов, как показатели функционального состояния костного мозга.
100. Полицитемии первичные и вторичные. Этиология, патогенез, картина периферической крови и костного мозга, последствия для организма.
101. Анемии, определение, причины их развития. Основные принципы классификации различных видов анемии.
102. Постгеморрагические анемии (острые и хронические). Этиология, патогенез, картина периферической крови и костного мозга, принципы терапии.
103. Анемии, связанные с нарушением синтеза гемоглобина (железодефицитные анемии). Этиология, патогенез, картина периферической крови и костного мозга.
104. В12- и фолиево-дефицитные анемии. Этиология, патогенез, картина периферической крови и костного мозга, принципы терапии.
105. Гипо- и апластические анемии. Этиология, патогенез, картина периферической крови и костного мозга, принципы терапии.
106. Первичные (наследственные) гемолитические анемии, этиология, патогенез, картина периферической крови и костного мозга, принципы терапии.
107. Вторичные гемолитические анемии, этиология, патогенез, картина периферической крови и костного мозга, принципы терапии. Гемолитическая болезнь новорожденных, ее патогенез.
108. Механизмы нарушения регуляции лейкопоэза. Лейкоцитарная формула и ее изменения. Лейкоцитозы и лейкопении, их типы, причины, механизмы развития.
109. Лейкемоидные реакции, их виды. Этиология, патогенез. Отличия от лейкозов, значение для организма.
110. Лейкозы. Характеристика понятия, принципы классификации. Этиология лейкозов: роль вирусов, химических канцерогенов, ионизирующей радиации в их возникновении.
111. Особенности кроветворения и клеточного состава периферической крови при различных видах лейкозов. Общие нарушения в организме при лейкозах.
112. Нарушение механизмов тромбоцитарно-сосудистого гемостаза: тромбоцитопении, тромбоцитопатии. Роль дефектов сосудистой стенки в расстройствах гемостаза (болезнь Шенлейн-Геноха).
113. Нарушение механизмов коагуляционного гемостаза. Гемофилия, этиология, патогенез. Принципы терапии.
114. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Этиология, патогенез, стадии, принципы терапии.
115. Патогенез и последствия нарушения аппетита, глотания, жевания. Гипер- и гипосаливация. Кариес, пародонтоз.
116. Нарушение секреторной функции желудка. Типы патологической секреции. Нарушения резервуарной и моторной функции желудка. Нарушение эвакуации, отрыжка, тошнота, рвота. Их механизмы, последствия и значение для организма.
117. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Теории ульцерогенеза. Принципы лечения язвенной болезни.
118. Последствия удаления различных отделов желудочно-кишечного тракта. Патофизиология оперированного желудка.
119. Виды расстройства кишечного пищеварения, значение повреждения энтероцитов, панкреатической недостаточности, ахолии для кишечного пищеварения. Синдром мальабсорбции.
120. Нарушение моторики кишечника. Поносы, запоры, их виды, патогенез и последствия для организма. Виды кишечной непроходимости, патогенез расстройств при них.
121. Взаимоотношения между желудочно-кишечным трактом и поджелудочной железой. Нарушения секреторной функции поджелудочной железы, острые и хронические панкреатиты, их патогенез.
122. Общая этиология и патогенез заболеваний печени. Экспериментальное изучение функции печени (прямая и обратная фистула, полное и частичное удаление печени, ангиостомия, функциональные пробы печени).
123. Недостаточность печени. Этиология и патогенез. Основные проявления нарушений функций печени при ее недостаточности. Роль алкоголя и экологических факторов в этиологии заболеваний печени.
124. Печеночная кома. Этиология, патогенез, стадии.
125. Механическая желтуха. Этиология, патогенез, проявления, последствия.
126. Паренхиматозная желтуха. Этиология, патогенез, проявления, последствия.
127. Гемолитическая желтуха. Этиология, патогенез, проявления, последствия.
128. Желчекаменная болезнь. Причины и механизмы образования желчных камней, их виды. Последствия желчекаменной болезни для организма.
129. Проявления почечной патологии: изменение состава, удельного веса, количества мочи, механизмы их возникновения, последствия для организма.
130. Почечнокаменная болезнь, причины и механизмы образования почечных камней.
131. Основные проявления нарушений клубочкового аппарата почек, причины и последствия для организма. Острый и хронический гломерулонефрит.
132. Основные проявления нарушений канальцевого аппарата почек (проксимальной и дистальной реабсорбции, канальцевой секреции, экскреции).
133. Нефротический синдром, виды, патогенез.
134. Острая почечная недостаточность. Формы, этиология, патогенез, стадии, принципы лечения. Значение гемодиализа в лечении острой почечной недостаточности.
135. Хроническая почечная недостаточность. Этиология, стадии. Уремия, механизмы и проявления. Принципы лечения.
136. Общие закономерности и причины нарушения деятельности эндокринных желез, нарушение центральных и периферических механизмов регуляции, внежелезистые факторы, ведущие к гипо- и гиперфункции желез внутренней секреции.
137. Патология, связанная с недостаточной и избыточной секрецией гормонов передней доли гипофиза. Основные принципы классификации заболеваний гипофиза.
138. Гормоны задней доли гипофиза: патология, связанная с недостаточной и избыточной продукцией их.
139. Патология, связанная с недостаточной и избыточной секрецией гормонов коры надпочечников.
140. Патология вилочковой железы и околощитовидных желез. Значение нарушения функций околощитовидных желез для организма.
141. Патология щитовидной железы, нарушения обмена веществ, сердечно-сосудистой, нервной систем, роста и развития. Эндемический зоб.
142. Патология половых желез. Гипо- и гиперфункция. Изменения в организме при нарушении деятельности мужских и женских половых желез.
143. Боль, механизмы боли: рецепторный, проводниковой, центральный. Биологическое значение боли. Профилактика боли.
144. Типы патологических процессов, наблюдаемых на уровне нервной клетки, нервных стволов и синапсов.
145. Неврозы у человека. Типовые изменения нервных процессов при неврозах (фазовые состояния). Роль типов высшей нервной деятельности в развитии неврозов.
146. Нарушения функций вегетативной нервной системы, их виды и механизмы.
147. Нарушения движений: парезы, параличи, гиперкинезы. Их виды, причины, последствия для организма.
148. Нарушения различных видов чувствительности, их этиология и последствия для организма