

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет Стоматологічний

Кафедра загальної та клінічної патофізіології

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи

Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

02 вересня 2024 р

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА
ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ
З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Факультет Стоматологічний, курс 2-3

Навчальна дисципліна - «патофізіологія»

Затверджено:

На засіданні кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від 30 серпня 2024 р.

Завідувач кафедри _____ професор Руслан ВАСТ'ЯНОВ

Розробники:

проф. Р.С.Вастьянов

проф. С.Г. Котюжинська

доц. І.О. Остапенко

доц. В.П. Бабій

доц. Д.Є. Лапшин

доц. О.М. Поспелов

доц. В.В. Кірчев

доц. В.М. Сарахан

ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ

Змістовий модуль 1. Загальна нозологія. Патофізіологія клітини.

Практичне заняття № 1

Тема: Предмет, методи та задачі патофізіології. Історія її розвитку.

Практичне заняття № 2

Тема: Загальна етіологія та патогенез.

Практичне заняття № 3

Тема: Типові реакції клітини на пошкодження: види, механізми розвитку. Апоптоз та некроз.

Практичне заняття № 4

Тема: Гіпоксія: класифікація, етіологія, патогенез.

Практичне заняття № 5

Тема: Типові порушення периферичного кровообігу та мікроциркуляції: класифікація, етіологія та патогенез.

Практичне заняття № 6

Тема: Запалення: етіологія, патогенез. Медіатори. Місцеві ознаки. Ексудація та проліферація.

Практичне заняття № 7

Тема: Ексудація та проліферація. Загальні порушення мікроциркуляції у вогнищі запалення.

Практичне заняття № 8

Тема: Порушення терморегуляції: гіпо- та гіпертермія. Лихоманка: етіологія, патогенез.

Мета: Опанування здобувачем вищої освіти знань і формування елементів професійних компетентностей в галузі медицини з підрозділу патофізіологія:

Тема 1. Про предмет, методи та задачі патофізіології. Історія її розвитку.

Тема 2. Про здоров'я, хворобу, загальні поняття про етіологію та патогенез.

Тема 3. Про пошкодження клітин. Апоптоз. Некроз.

.

Тема 4. Про Гіпоксію: класифікація, етіологія, патогенез.

Запалення: етіологія, патогенез. Медіатори.

Тема 5. Про типові порушення периферичного кровообігу та мікроциркуляції: класифікація, етіологія та патогенез.

Тема 6. Про Запалення: етіологію, патогенез. Медіатори. Місцеві ознаки.

Тема 7. Про Ексудацію та проліферацію. Загальні порушення мікроциркуляції у вогнищі запалення.

Тема 8. Про Порушення терморегуляції: гіпо- та гіпертермія. Лихоманка: етіологія, патогенез.

Удосконалення навичок та компетентностей, набутих при вивченні попередніх дисциплін.

Основні поняття:

Тема 1. Предмет, методи та задачі патофізіології. Історія її розвитку

Тема 2. Загальна етіологія та патогенез..

Тема 3. Типові реакції клітини на пошкодження: види, механізми розвитку. Апоптоз та некроз.

Тема 4. Гіпоксія: класифікація, етіологія, патогенез.

Тема 5 Типові порушення периферичного кровообігу та мікроциркуляції: класифікація, етіологія та патогенез.

Тема 6. Запалення: етіологія, патогенез. Медіатори. Місцеві ознаки.

Тема 7. Ексудація та проліферація. Загальні порушення мікроциркуляції у вогнищі запалення.

Тема 8. Порушення терморегуляції: гіпо- та гіпертермія. Лихоманка: етіологія, патогенез.

Обладнання: Мультимедійні презентації, таблиці.

План:

1. **Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).**

2. **Контроль опорного рівня знань:**

Тема 1. Предмет, методи та задачі патофізіології. Історія її розвитку.

«Патофізіологія» - це наука про життєдіяльність хворого організму («патологія» з грец. Pathos - хвороба, страждання + logos - вчення, наука; «фізіологія» (з грец. Physis - природа + logos).

Патологічна фізіологія вивчає основні закономірності виникнення, розвитку і результату хвороби. Кінцевою метою патофізіології є розкриття законів, за якими розвивається хвороба.

Курс патофізіології складається з 2-х розділів: загальної патофізіології та приватної патофізіології.

Перший розділ – загальна патофізіологія складається із загальної

нозології і вчення про типові патологічні процеси. Загальна нозологія розглядає питання сутності хвороб, причин (етіологія) і механізмів розвитку (патогенез), а також механізми одужання (саногенез).

Нозологія формує основні поняття і категорії патології, створює класифікації і номенклатуру хвороб, вивчає соціальні аспекти хвороби.

Основні поняття загальної нозології:

Здоров'я - це стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороб або фізичних дефектів (визначення ВООЗ, 1946). Це, перш за все, стан організму, в якому зазначається відповідність структури і функції, а також здатність регуляторних систем підтримувати постійність внутрішнього середовища (гомеостаз).

Норма - це стан оптимальної життєдіяльності та розвитку організму.

Хвороба - порушення нормальної життєдіяльності організму при дії на нього агентів, що ушкоджують, в результаті чого знижуються його пристосувальні можливості (М.М. Зайко).

Класифікація хвороб - це певна система розподілу хвороб і патологічних станів в класи, групи та інші рубрики відповідно до встановлених критеріїв.

1. Етіологічний принцип - спадкові та набуті, інфекційні та неінфекційні і т.д.

2. Анатомо-топографічний принцип - серцево-судинні хвороби, хвороби органів дихання, хвороби нирок і т.д.

3. За віком і статтю - дитячі хвороби, жіночі хвороби, хвороби старечого віку.

4. Патогенетический принцип - алергічні хвороби, запальні, хвороби обміну речовин і т.д.

5. В залежності від стану структурних і функціональних порушень - органічні і функціональні хвороби.

6. За клінічним перебігом - гострі і хронічні, підгострі.

7. В залежності від методів, які переважно використовуються для лікування хвороби - терапевтичні і хірургічні.

Патологічна реакція - це неадекватна і біологічно недоцільна відповідь організму на дію звичайних, або надмірних подразників. Приклади: різні види патологічних рефлексів, алергія, короткочасне підвищення артеріального тиску після нервового напруження або зниження рівня цукру в крові в зв'язку з введенням великих доз інсуліну і т.д.

Патологічний процес - це послідовність реакцій, які закономірно виникають в організмі на шкідливу дію патогенетичного фактора. Прикладами патологічних процесів є запалення легеневої тканини при пневмонії, гіпоксія при облітеруючому ендартеріїті, запалення серцевого м'яза при інфаркті міокарда, гарячка при черевному тифі і т.д.

Патологічний стан - це сукупність патологічних змін в організмі, що виникають внаслідок розвитку патологічного процесу. У вузькому сенсі слова - це стійке відхилення від норми, що має негативне біологічне значення. Прикладами патологічних станів є культя після ампутації кінцівки, рубцеві

зміни тканин після термічного опіку, атрофія альвеолярних відростків щелепи в зв'язку з видаленням або випадінням зубів, набутий дефект клапанного апарату серця.

Типові патологічні процеси - це такі процеси, які мають однакові закони свого розвитку не залежно від причини, локалізації, виду тварин і індивідуальних особливостей організму. Приклади: запалення, пухлинний ріст, місцеві розлади кровообігу, гіпоксія, голодування, гарячка.

У розвитку хвороби розрізняють 4 періоди (стадії):

- латентний (стосовно інфекційних хвороб - інкубаційний) триває від моменту впливу причини до появи перших клінічних проявів хвороби;
- продромальний - це відрізок часу від перших неспецифічних ознак хвороби до повного прояву її симптомів;
- період розпалу хвороби характеризується повним розвитком клінічної картини: судом при недостатності параситоподібних залоз, лейкопенія при променевій хворобі, гіперглікемія та глюкозурія при цукровому діабеті;
- період закінчення хвороби: одужання повне і неповне, рецидив, пере-хід в хронічну форму, ремісія, ускладнення, смерть.

Повне одужання - це стан, при якому зникають всі прояви захворювання і організм повністю відновлює свої функції.

При неповному видужанні виражені наслідки хвороби. Вони залишаються на тривалий час або назавжди.

Ремісія - це тимчасове поліпшення стану хворого, яке проявляється в уповільненні або припиненні процесу хвороби, частково зворотньому розвитку або зникненню клінічних проявів або патологічного процесу.

Загострення - стадія перебігу хронічного захворювання, що характеризується посиленням наявних симптомів або появою нових.

Ускладнення - це вторинний по відношенню до наявних хвороб патологічний процес, що виникає в зв'язку з особливістю патогенезу первинного (основного) захворювання або як непередбачений наслідок лікувальних заходів.

Рецидив - відновлення або посилення проявів хвороби після їх тимчасового зникнення, ослаблення або припинення патологічного процесу.

Смерть - це найбільш несприятливий результат захворювання. Вона може бути природною (фізіологічна від старіння) і передчасною, яка може бути насильницькою (вбивство) і від захворювання. Крім того, виділяють смерть мозку (раптова загибель головного мозку на тлі всіх здорових органів, підтримуваних штучною вентиляцією легень) і соматичну, що настає у результаті незворотного, несумісного з життям ураження будь-якого органу, органів або систем. Вона частіше зустрічається при хронічних захворюваннях, коли одночасно, але повільно гинуть кора головного мозку і внутрішні органи.

Термінальний стан - це оборотне згасання функцій організму, що передує біологічній смерті, коли комплекс захисно-компенсаторних механізмів виявляється недостатнім, щоб усунути наслідки дії патогенного фактора на організм. Припинення життєвих функцій відбувається поступово і

динамічність цього процесу дозволяє виділити кілька фаз, які спостерігаються при вмиранні організму: преагонію, агонію, клінічну і біологічну смерть.

Клінічна смерть - термінальний стан, що виникає після припинення серцевої діяльності і дихання і триває до настання незворотних змін у вищих відділах центральної нервової системи. Під час клінічної смерті зовнішні ознаки життя (свідомість, рефлексі, дихання, серцеві скорочення) відсутні, але організм як ціле ще не вмер, в його тканинах зберігаються енергетичні субстрати і тривають метаболічні процеси, тому при вчасному наданні реанімаційних заходів можливо відновити всі функції організму.

Біологічна смерть - необоротний стан, коли поживлення організму як єдиного цілого вже неможливо, а відновлення його окремих функцій (наприклад, серцево-судинної діяльності) за допомогою реанімаційних заходів втрачає сенс.

Тема №2 Загальна етіологія та патогенез.

Загальна етіологія (грец. Aitia - причина, logos - наука, вчення) - вчення про причини й умови виникнення хвороби і принципи етіотропної профілактики і терапії.

Причиною хвороби слід вважати той патогенний фактор, без якого вона не може виникнути ні за яких умов. Умови виникнення хвороби - це чинники, які достовірно збільшують ймовірність виникнення хвороби. Приклад: причина ГРВІ - вірус, умови - переохолодження, стомлення, зниження імунітету.

Фактор ризику - загальна назва факторів, які не є безпосередньою причиною певної хвороби, але збільшують ймовірність її виникнення.

Класифікація етіологічних факторів.

- фізичні - механічна дія, іонізуюче випромінювання, висока і низька температура, електричний струм і ін.;
- хімічні - неорганічні і органічні сполуки природного і штучного походження;
- біологічні - віруси, рикетсії, бактерії, найпростіші і т.д.
- психогенні - негативні емоції і ін.

Загальний патогенез (pathos - хвороба, страждання; genesis - походження, народження) - вчення про загальні механізми розвитку, перебігу і наслідки хвороби та принципи патогенетичної профілактики і терапії.

Взаємозв'язок між причиною хвороби і її патогенезом.

1. Етіологічний фактор відіграє роль пускового механізму і включає процес розвитку хвороби. Для подальшого перебігу патогенезу подальше існування причини не є обов'язковим (наприклад, променева хвороба, механічна травма, термічні ушкодження).

2. Паралельне існування причини і патогенезу. Механізм розвитку хвороби функціонує до тих пір, поки діє причинний фактор. Прикладом подібного роду взаємодії причини і механізму хвороби може служити більшість інфекційних захворювань.

3. Персистенція етіологічного фактора. Агенти, що викликають хворобу, затримуються в організмі довше, ніж триває власне сам патогенез. При цьому

можуть змінюватися властивості етіологічного фактора під впливом організму. Прикладом служить бактеріоносійство після перенесених інфекційних захворювань.

Адаптація - це пристосування організму і його структур до мінливих умов зовнішнього середовища. Адаптація забезпечує збереження гомеостазу і попереджає пошкодження в умовах дії нормальних факторів навколишнього середовища.

Компенсація - це стан, який розвивається як результат реалізації компенсаторних реакцій і процесів, спрямованих на відновлення порушеного гомеостазу внаслідок впливу патогенних факторів.

Другий розділ загальної патологічної фізіології - вчення про типові патологічні процеси. Розділ містить дані про процеси, що лежать в основі багатьох захворювань, а саме: запалення, пухлинний ріст, гарячка, гіпоксія, типові порушення обміну речовин, голодування.

Другий розділ патологічної фізіології – приватна патофізіологія - розглядає порушення в окремих органах або системах: кровообігу, дихання, ендокринної, нервової систем і т.д.

Методи дослідження, значення експерименту в патофізіології

Патофізіологія є експериментальною наукою. Тому основним її методом є експеримент на живих об'єктах. Патофізіологічний експеримент, відрізняється від фізіологічного, моделюванням хвороби людини на лабораторних тваринах. На даний час можна відтворити на тваринах такі патологічні процеси, як травматичний шок, цукровий діабет, атеросклероз, інфаркт міокарда, запалення нирок, артеріальна гіпертензія і т.д. Тим часом, не можна забувати, що організм людини набагато складніше навіть самих високоорганізованих тварин і знаходиться під постійним впливом соціальних факторів, в зв'язку з чим отримати в повному обсязі хвороби людини на тварин практично неможливо. Можна відтворити лише окремі патогенетично важливі ланки, симптоми і синдроми хвороби людини. В експерименті використовуються фізіологічні, електрофізіологічні, біофізичні, біохімічні, гематологічні, морфологічні, імунологічні, математичні методи дослідження. Патофізіологічний експеримент, на відміну від клінічного спостереження, має ряд вигідних переваг. До цих переваг відносяться можливості:

1. З'ясування причинних факторів виникнення хвороби;
2. Спостереження з періоду передхвороби і найбільш ранній стадії хвороби до результату;
3. Дослідження невиліковних форм хвороби;
4. Проведення експериментальної терапії.

Всі ці можливості різко обмежені в клінічних умовах. Всі експерименти можуть бути гострими і хронічними. Щоб вивчити наслідки крововтрати, потрібен гострий експеримент. Розвиток пухлини досліджується в хронічному експерименті. Проведення експерименту передбачає гуманне відношення до тварин (з використанням знеболення). Недопустимо проведення експерименту, який буде завдавати тварині страждання.

Тема №3 Типові реакції клітини на пошкодження: види, механізми розвитку. Апоптоз та некроз.

Пошкодження клітини, як типовий патологічний процес, його основа

Патогенетичні механізми ушкодження клітин - насильницьке ; цитопатичне.

Ліпідні механізми 1) пероксидне окислювання ліпідів (ПОЛ), 2) активація мембранних фосфоліпаз та 3) детергентна дія надлишку вільних жирних кислот. Активація мембранних фосфоліпаз. Визначення пошкодження клітини, його специфікація.

Доведіть, що пошкодження клітини є типовим патологічним процесом. Дайте характеристику причинам пошкодження клітини. Роль перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в пошкодженні клітинних мембран. Молекулярні механізми розвитку пошкодження.

Патогенез ушкодження клітини - механізми

- 1) ліпідні,
- 2) кальцієві,
- 3) електролітно-осмотичні,
- 4) ацидотичні,
- 5) протейнові і
- 6) нуклеїнові.

Пошкодження клітини - це типовий патологічний процес, основу якого складають порушення внутрішньоклітинного гомеостазу, що приводять до порушення структурної цілісності клітини і її функціональних здатностей.

Пошкодження клітини класифікують:

- 1) У залежності від швидкості розвитку ушкодження, розрізняють: а) гостре - розвивається швидко, як правило внаслідок одноразового, але інтенсивного впливу ушкоджуючого агента, б) хронічне - перебігає повільно і є наслідком тривалого, проте менш інтенсивного патогенного впливу.
- 2) У залежності від ступеня порушень внутрішньоклітинного гомеостазу, розрізняють: а) зворотні - зникають після припинення дії ушкоджуючого фактора, б) незворотні - ведуть до загибелі клітини.
- 3) В залежності від періоду життєвого циклу клітини: а) мітотичне і б) інтерфазне.
- 4) В залежності від етіологічного фактора: а) безпосереднє (первинне) ушкодження та б) опосередковане ушкодження.

Безпосереднє (первинне) ушкодження виникає внаслідок безпосередньої дії на клітину патогенного агента:

- фізичного (механічний вплив, висока і низька температура, ультрафіолетове й іонізуюче випромінювання та ін);
- хімічного (неорганічні та органічні речовини штучного та природного походження);
- біологічні (бактерії, віруси, грибки, найпростіші).

Опосередковане ушкодження виникає як наслідок первинних порушень сталості внутрішнього середовища організму і зумовлюється гіпоксією, гіпо- і гіпертермією, ацидозом, алкалозом, гіпер- і гіпосмією, гіпер- і гіпоглікемією,

гіпо- і авітамінозами, підвищенням вмісту в організмі кінцевих токсичних продуктів метаболізму (аміак, білірубін, індол, скатол та ін).

5) У залежності від патогенетичних механізмів ушкодження клітин поділяють на: а) насильницьке і б) цитопатичне.

Насильницьке - виникає у разі дії на здорову клітину фізичних, хімічних і біологічних факторів, інтенсивність яких перевищує порогові подразнення, до яких клітина адаптувалася

Цитопатичне - виникає внаслідок первинного порушення захисно-приспосувальних механізмів клітини і тоді природні для даної клітини подразнення стають ушкоджуючими.

Про ушкодження клітини свідчать наступні ознаки:

- 1) Структурні - виявляються за допомогою гістологічних і електронномікроскопічних методів.
- 2) Функціональні - супроводжуються: а) порушенням електрофізіологічних процесів, б) порушенням скоротливості, в) порушенням екзо- і ендоцитозу; порушенням клітинного поділу і т.ін.
- 3) Фізико-хімічні – супроводжуються: а) порушенням з боку клітинних колоїдів, б) змінами водно-електролітного обміну і т.ін.
- 4) Біохімічні – супроводжуються порушенням внутрішньо- і позаклітинної концентрації різноманітних речовин.
- 5) Термодинамічні – супроводжуються конформаційними змінами макромолекул, які відбуваються в напрямку найбільш вигідного термодинамічного стану (денатурація).

• Патогенез ушкодження клітини.

Виділяють 6 груп молекулярних механізмів, які мають важливе значення в патогенезі ушкодження клітини: 1) ліпідні, 2) кальцієві, 3) електролітно-осмотичні, 4) ацидотичні, 5) протеїнові і 6) нуклеїнові.

I. Ліпідні механізми

включають в себе:

- 1) пероксидне окислювання ліпідів (ПОЛ),
- 2) активацію мембранних фосфоліпаз
- 3) детергентну дію надлишку вільних жирних кислот.

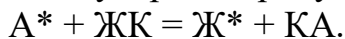
Пероксидним окислюванням ліпідів називається вільнорадикальне окислювання ненасичених жирних кислот, які входять до складу фосфоліпідів клітинних мембран.

Ініціаторами ПОЛ є вільні радикали - це молекули або атоми з непарним числом електронів, що надає їм високої реакційної здатності та можливості взаємодіяти з різними речовинами.

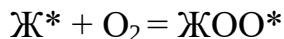
Серед них найбільше значення мають:

- а) $\cdot\text{O}_2$ ($\text{HO}_2\cdot$) - супероксидний радикал;
- б) $\text{OH}\cdot$ - гідроксильний радикал;
- в) $\text{H}\cdot$ - водневий радикал;
- г) $\cdot\text{O}_2$ - синглетний (збуджений) кисень.

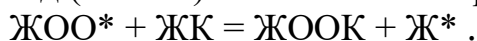
Один із таких первинних вільних радикалів (A^*) взаємодіє з молекулою ненасиченої жирної кислоти (ЖК), в результаті чого утворюється вільний радикал цієї кислоти ($Ж^*$) і молекулярний продукт реакції (КА):



Вільний радикал жирної кислоти ($Ж^*$) далі взаємодіє з молекулярним киснем (O_2), який завжди є у клітині, в результаті чого утворюється пероксидний радикал цієї кислоти:



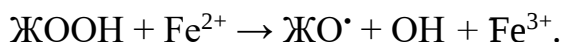
Пероксидний радикал ($ЖОО^*$), в свою чергу, взаємодіє із поряд розташованою молекулою ненасиченої жирної кислоти (ЖК), в результаті утворюється гідропероксид ($ЖООК$) і новий вільний радикал ($Ж^*$):



Слід зазначити 2 важливі особливості ПОЛ:

□ По-перше: реакції ПОЛ мають ланцюговий характер. Це означає, що в ході реакцій ПОЛ не відбувається знищення вільних радикалів і в процес залучаються все нові і нові молекули ненасичених жирних кислот.

□ По-друге: реакції ПОЛ мають розгалужений характер. Іншими словами, у реакціях ПОЛ у зростаючій кількості з'являються вільні радикали, джерелом яких є самі проміжні продукти ПОЛ. Прикладом може бути утворення вільних радикалів з гідропероксидів ліпідів при їх взаємодії з наявними в клітині металами перемінної валентності:



□ За ходом багатьох нормально перебігаючих біохімічних реакцій в організмі утворюється невелика кількість вільних радикалів. Але у клітині постійно існує небезпека активації ПОЛ. Однак у природних умовах цього не відбувається, оскільки клітина має у своєму розпорядженні механізми антиоксидантного захисту, завдяки яким досягається інактивація вільних радикалів, обмеження і гальмування ПОЛ.

Клітина володіє наступними антиоксидантними системами:

1) Ферментні антиоксидантні системи:

А) Супероксиддисмутаза, яка включає супероксиддисмутазу (СОД) і каталазу (К). Інактивує супероксидні радикали (HO_2^*):

Б) Глутатіонова, яка включає: глутатіон (Г), глутатіонпероксидазу (ГП), глутатіонредуктазу (ГР), НАДФ• H_2 . Інактивує і руйнує гідропероксили ліпідів.

2) Неферментні антиоксиданти:

А) "Справжні" антиоксиданти, включають в себе: токоферолі, убіхіноні, нафтохіноні, флавоноїди, стероїдні гормони, біогенні аміни. Інактивують вільні радикали жирних кислот.

Б) Допоміжні антиоксиданти, включають в себе: аскорбінову кислоту та сірковмісні сполуки (глутатіон, цистин, цистеїн). Відновлюють (регенерують) "справжні" антиоксиданти.

Активація ПОЛ відбувається у 2-х випадках:

□ Перший пов'язаний із надмірним утворенням первинних вільних радикалів, у зв'язку з чим наявні в клітині антиоксидантні системи не в змозі подолати реакції пероксидного окислення ліпідів.

За таким механізмом відбувається активація ПОЛ при ушкоджуючій дії на клітини: а) ультрафіолетового і іонізуючого випромінювання (процес загоряння повинен бути регульованим), б) при дії деяких отрут (чотирихлористий вуглець), в) в умовах стресу, оскільки вільні радикали утворюються із катехоламінів, г) при гіпервітамінозі D, оскільки вільні радикали утворюються при аутоокисленні ергокальціферолу.

□ Другий пов'язаний із порушенням функціонування антиоксидантних систем клітин. У цьому випадку ініціатором ПОЛ є первинні вільні радикали, які утворюються в умовах природно перебігаючого обміну речовин. Нестача антиоксидантів може бути обумовлена:

- а) спадковими і набутими порушеннями їх синтезу,
- б) дефіцитом металів (заліза, міді, селену), необхідних для функціонування цих ферментів,
- в) гіпо- і авітамінозом E і C (тому треба їсти волоські горіхи - багато вітаміну E, квашену капусту - багато вітаміну C),
- г) порушеннями пентозного циклу і циклу Кребса, що веде до зменшення утворення НАДФ•Н і НАД•Н, які в нормальних умовах забезпечують відновлення справжніх і допоміжних антиоксидантів.

Активація мембранних фосфоліпаз. У патогенезі ушкодження клітини важливе значення має надмірна активація фосфоліпази A_2 - ферменту, який здійснює розщеплення фосфоліпідів мембранних структур клітини до а) ненасичених жирових кислот і б) лізофосфоліпідів.

Ненасичені жирові кислоти, зокрема арахідонова, під впливом певних ферментів трансформуються у біологічно активні речовини - ейкозаноїди, які включають в себе: а) простагландини, б) простациклін, в) тромбоксан і г) лейкотрієни.

Лізофосфоліпіди мають здатність до міцелоутворення і є дуже сильними детергентами. З детергентною дією лізофосфоліпідів і пов'язане ушкодження мембран в умовах надмірної активації фосфоліпази A_2 , а основним фактором, що зумовлює таку активацію, є висока концентрація іонів Ca в цитоплазмі.

Детергентна дія надлишку вільних жирових кислот. Вільні жирові кислоти у великих концентраціях так само як лізофосфоліпіди виявляють детергентну дію і спричиняють пошкодження ліпідного бішару клітинних мембран.

Можна виділити 4 основних механізми підвищення вмісту вільних жирових кислот у клітині:

- 1) Посилене надходження вільних жирових кислот у клітину при гіперліпацитемії (підвищенні концентрації вільних жирових кислот у крові), що спостерігається при активації процесів ліполізу у жировій тканині (стрес, цукровий діабет).

- 2) Посилене утворення вільних жирових кислот із тригліцеридної частини ліпопротеїдів у лізосомах (при атеросклерозі).
- 3) Посилене звільнення вільних жирових кислот з фосфоліпідів клітинних мембран під впливом фосфоліпаз.
- 4) Порухене використання вільних жирових кислот клітиною як джерела енергії (зменшення ферментів бета-окислення і циклу Кребса при гіпоксії).

Описані вище ліпідні механізми ушкодження клітини призводять до порушення основних функцій ліпідного біошару клітинних мембран: а) бар'єрної і б) матричної.

В основі порушення бар'єрної функції лежать два основних механізми: а) іонофорний і б) механізм електричного пробоя.

Перший зумовлений появою в клітині речовин, що мають властивості іонофорів, тобто сполук, здатних полегшувати дифузію іонів крізь мембрану шляхом утворення комплексів іона і іонофора. В процесі активації ПОЛ особливо з'являються іонофори відносно іонів Ca і H , що сприяє їх полегшеному переходу через клітинні мембрани.

Другий механізм реалізується через існуючу на багатьох мембранах різницю біопотенціалів. Вище згадані зрушення у ліпідному обміні порушують електроізолюючі властивості клітинних мембран, зменшують їх електричну стабільність, що призводить до електричного пробоя мембрани, тобто до її електромеханічного розриву з утворенням нових трансмембранних каналів іонної провідності.

Матричну функцію мембранних структур клітини забезпечують вмонтовані у ліпідний біошар окремі ферменти і деякі спеціалізовані білки. Немає сумнівів, що зміни ліпідних компонентів мембран, багато в чому визначають властивості білкових молекул і ферментів.

В основі порушень бар'єрних функцій клітинних мембран при активації ПОЛ лежать наступні механізми:

- 1) Іонофорний механізм обумовлений появою в клітині речовин, які володіють властивостями іонофорів, тобто сполук, здатних полегшувати дифузію іонів через мембрану завдяки утворенню комплексів іона і іонофора. У процесі активації ПОЛ з'являються іонофори, які підвищується проникність клітинних мембран для іонів кальцію і водню.
- 2) Механізм електричного пробоя пов'язаний із існуванням на багатьох мембранах різниці потенціалів. У результаті появи гідрофільних продуктів ПОЛ порушуються електроізолюючі властивості гідрофобного шару клітинних мембран, що приводить до електричного пробоя мембрани, тобто до електромеханічного її розриву з утворенням нових трансмембранних каналів іонної провідності.
- 3) Порушення матричної функції ліпідного біошару мембран, яка за нормальних умов визначається вмонтованими у неї ферментами і деякими спеціалізованими білками, які у процесі ПОЛ змінюють свою активність, оскільки змінюється їх ліпідне мікро оточення.

II. Кальцієві механізми

Ушкодження клітинних структур може бути обумовлено стійким підвищенням концентрації іонів Ca^{2+} у цитоплазмі клітини. Така ситуація виникає: 1) в результаті надлишкового надходження іонів Ca^{2+} у цитоплазму (гіперкальціємія, підвищення проникності плазматичної мембрани), або в результаті порушення механізмів, що забезпечують видалення іонів Ca^{2+} з цитоплазми (порушення Са-насосів, Na-Са-обмінного механізму, Са-акumuлюючої функції мітохондрій).

Підвищення концентрації іонів Ca^{2+} у цитоплазмі викликає:

а) контрактуру фібрилярних структур клітини (міофібрил, елементів цитоскелету); б) активацію фосфоліпази A_2 ; в) порушення зв'язку між процесами окислювання і фосфорування.

III. Електролітно-осмотичні механізми

Ушкодження клітини зумовлені змінами вмісту основних клітинних катіонів Na^+ і K^+ . Вирівнювання концентрацій іонів Na^+ і K^+ з обох боків плазматичної мембрани (збільшення вмісту Na^+ і зменшення вмісту K^+ у цитоплазмі) у своїй основі може мати два механізми: 1) посилення дифузії іонів через плазматичну мембрану по існуючому концентраційному й електричному градієнті і 2) порушення механізмів активного транспорту Na^+ і K^+ (Na-K-насоса).

Перший механізм реалізується в умовах загальних порушень водно-електролітного обміну (гіпернатріємія, гіпокаліємія) і порушення бар'єрної функції плазматичної мембрани (підвищення її іонної проникності).

Розлади функції Na-K-насоса можуть бути обумовлені дефіцитом АТФ у клітині, збільшенням вмісту холестерину в ліпідному бішар мембрани (наприклад, при атеросклерозі), дією цілого ряду специфічних інгібіторів Na-K-АТФ-ази (наприклад, строфантину).

Зрушення у вмісті іонів Na^+ і K^+ викликають: а) втрату клітиною електричного мембранного потенціалу (потенціалу спокою); б) набряк клітини; в) осмотичного розтягання клітинних мембран, що супроводжується підвищенням їх проникності.

I. Реакції, спрямовані на відновлення порушеного внутрішньоклітинного гомеостазу: а) активація механізмів активного транспорту речовин (Na-K-, Са-насосів; Na-Са-, Na-H-обмінних механізмів, мікровезикулярного транспорту); б) посилення регенерації антиоксидантів; в) зв'язування вільних жирних кислот (синтез тригліцеридів); г) активація синтезу білків, нуклеїнових кислот, фосфоліпідів і ін.

Неодмінною умовою реалізації цих механізмів є достатнє енергозабезпечення клітини. Це досягається підвищенням інтенсивності енергетичного обміну (активація гліколізу, клітинного дихання, пентозного циклу) і перерозподілом наявних у клітині енергетичних ресурсів.

II. Реакції, спрямовані на створення функціонального спокою ушкодженої клітини.

Їх ціль полягає в тому, щоб усунути можливі додаткові зрушення внутрішньоклітинного гомеостазу при дії фізіологічних патогенних факторів

(стабілізація ушкодження) і звести до мінімуму енергетичні витрати на виконання специфічних функцій клітини.

До таких реакцій можна віднести: а) утворення клітиною простагландинів і блокада ними β -адренорецепторів; б) пригнічення аденілатциклази і підвищення активності фосфодіестерази, яка руйнує цАМФ; в) утворення аденозину - природного блокатора Са-каналів і ін.

Тема 4. Гіпоксія: класифікація, етіологія, патогенез.

ГІПОКСІЯ. ДИХАЛЬНА НЕДОСТАТНІСТЬ.

Дихальна недостатність: типова форма патології системи зовнішнього дихання, при якій ця система не забезпечує рівня газообміну, необхідного для оптимальної реалізації функцій організму та пластичних процесів у ньому.

Виявляється дихальна (легенева) недостатність розвитком гіпоксемії та, як правило, гіперкапнії (але не завжди).

Причини дихальної недостатності.

Їх поділяють на дві групи:

- Викликані патологією легень;
- обумовлені позалегковими формами патології (Рис. 24-8).

Легеневі (інтрапульмональні) причини дихальної недостатності.

До них відносяться всі варіанти розладів (парціальні та змішані) газообмінної функції легень:

- вентиляції їх повітрям,
- перфузії їхньою кров'ю,
- вентиляційно-перфузійних співвідношень,
- дифузії газів через альвеоло-капілярну мембрану.

ПОЗАЛЕГЕНЕВІ (ЕКСТРАПУЛЬМОНАЛЬНІ) ПРИЧИНИ ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.

Найчастіше це порушення:

- механізмів нейрогенної регуляції зовнішнього дихання (наприклад, при травмах, інсультах, пухлинах мозку);
- реалізації еферентних регуляторних впливів у нервово-м'язових синапсах міжреберних м'язів та діафрагми (наприклад, при поліомієліті, міастеніях, поліневритах);
- функції дихальної мускулатури (наприклад, при міалгіях та міодистрофіях міжреберних м'язів);
- дихальних екскурсій грудної клітки (наприклад, при травмах ребер або хребта, анкілозі суглобів ребер);
- кровообіг у легенях (наприклад, при серцевій недостатності чи анеміях).

Форми дихальної недостатності.

Виділяють три основні форми дихальної недостатності:

- гіпоксемічну (паренхіматозну, типу I);
- гіперкапнічну (гіповентиляційну, типу II);

- Змішану.

Гіпоксемічна (паренхіматозна, типу I) форма дихальної недостатності.

Вона характеризується зниженням парціальної напруги кисню в артеріальній крові (гіпоксемією).

Основні причини паренхіматозної форми дихальної недостатності: -
Порушення дифузії газів через альвеолокапілярну мембрану (найчастіший фактор);

- Розлади перфузії легень;
- Порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень;
- Екзогенна гіпоксія (Гіпо та нормобарична).

Гіпоксемічна форма дихальної недостатності зустрічається при важких ураженнях легких паренхіми: цим і визначається її назва (наприклад, при генералізованому інфікуванні їх, аспірації рідини, бронхітах і бронхіолітах, вдиханні токсичних газів, набряку легень, шоці).

Гіперкапічна (гіповентиляційна типу II) форма дихальної недостатності.

Для неї властиві гіпоксемія та гіперкапінія.

Основні причини гіповентиляційної форми дихальної недостатності:

- альвеолярна гіповентиляція;
- Порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень (У зв'язку з недостатньою вентиляцією альвеол).

Гіперкапічна форма легеневої недостатності спостерігається при бронхітах, бронхопневмонії, бронхіальній астмі, пухлинах бронхів.

Змішана форма дихальної недостатності.

При ній закономірно розвиваються первинна гіперкапінія та гіпоксемія.

Основними причинами змішаної форми дихальної недостатності є гострі та хронічні захворювання легень, що ведуть до гіповентиляції обструктивного типу (наприклад, бронхіти, бронхіальна астма, обструктивна емфізема легень, бронхоектатична хвороба, пневмонії та абсцеси легень).

РЕСПІРАТОРНИЙ ДИСТРЕС-СИНДРОМ.

Респіраторний дистрес-синдром дорослих («волога легеня»): типова форма патології системи зовнішнього дихання, що характеризується гострою дихальною недостатністю, переважно гіпоксемічного типу.

Назва синдрому відбиває певну подібність клінічних, морфологічних і функціональних змін із респіраторним дистрес-синдромом новонароджених. Однак основними причинами останнього (на відміну від дистрес-синдрому дорослих) є порушення синтезу сурфактанту та його виділення на поверхню альвеолоцитів, а також надмірна податливість грудної клітки.

Патогенез респіраторного дистрес-синдрому

Кінцевим результатом будь-якого варіанта розвитку дистрес-синдрому є гіпоксемія.

Прояви респіраторного дистрес-синдрому

Дистрессиндром розвивається, як правило, через 20-40 год. після дії причинного фактора і характеризується прогресуючим перебігом.

Найбільш характерні такі прояви:

- тахіпное (задишка);
- Збільшення МОД;
- зменшення легеневих об'ємів (загальної ємності легень, залишкового об'єму легень, ЖЕЛ, функціональної залишкової ємності легень);
- гіпоксемія, гострий дихальний алкалоз;
- збільшення серцевого викиду(У термінальній стадії синдрому - зниження).

Тема 5. Типові порушення периферичного кровообігу та мікроциркуляції: класифікація, етіологія та патогенез.

Визначення поняття місцевих розладів кровообігу. Загальна характеристика форм місцевого порушення кровообігу. Артеріальна гіперемія: визначення, класифікація, загальні ознаки. Причини і механізми розвитку фізіологічної артеріальної гіперемії. Патологічна артеріальна гіперемія: причини, механізм розвитку, експериментальні моделі, наслідки.

Венозна гіперемія: визначення, причини, механізм розвитку, загальні ознаки, наслідки. Ішемія: визначення, механізм розвитку, загальні ознаки. Характеристика етіологічних факторів ішемії компресійного, обтураційного й ангіоспастичного типів. Механізм ішемічного ушкодження клітин. Фактори, що визначають високу чутливість тканини до ішемії. Можливі наслідки ішемії. Тромбоз: визначення, причини, механізм розвитку, наслідки. Стаз: визначення поняття, класифікація, характерні ознаки, етіологія, патогенез. Емболія: визначення, принципи класифікації, етіологія і патогенез окремих видів емболії.

Артеріальна гіперемія - збільшення кровонаповнення органа або ділянки тканини внаслідок збільшення припливу артеріальної крові.

Причини:

- фізичні (температура, УФ випромінювання);
- хімічні (скіпідар, горчичний порошок);
- біологічні (токсини);
- психогенні (емоції).

Види:

- **фізіологічна** (розвивається в зв'язку з підвищеною потребою тканини в кисні і поживних речовинах): *робоча* (функціональна) - обумовлена метаболічними потребами органу або тканини в зв'язку зі збільшенням їх функціонування. Наприклад, гіперемія в м'язі при фізичній роботі, гіперемія підшлункової залози і кишкової стінки в момент травлення, гіперемія ендокринної залози під час секреції, гіперемія слинних залоз. Збільшення

скорочувальної активності міокарда веде до зростання коронарного кровотоку, активація головного мозку супроводжується посиленням його кровопостачання. Реактивна (постішемична) артеріальна гіперемія спостерігається після тимчасового припинення кровотоку (тимчасової ішемії) і носить захисно-пристосувальний характер (зняття джгута).

- **патологічна** - розвивається при патологічних процесах, таких як алергія, гарячка, запалення.

Провідна ланка патогенезу: розширення артеріол і збільшення припливу артеріальної крові.

Механізм розширення артерій:

- **нейрогенний:** зниження тонузу вазоконстрикторів (нейропаралітичний), підвищення тонузу вазодилататорів за рахунок ацетилхоліну (нейротонічний);

- **гуморальний** (міопаралітичний) - розширення судин за допомогою БАВ: гістамін, брадикінін, молочна кислота, надлишок вуглекислоти, оксиду азоту, аденозину, гіпоксія, деякі простагландини та ін.

Прояви артеріальної гіперемії:

- почервоніння ділянки тканини за рахунок збільшення кількості функціонуючих капілярів і артеріалізації венозної крові;

- місцеве підвищення температури (збільшення припливу артеріальної крові і посилення окислювально-відновлювальних процесів в тканині;

- збільшення тургору тканини (розширення судин, збільшення кровонаповнення);

- розширення артеріол, збільшення швидкості кровотоку, підвищення внутрікапілярного тиску, збільшення кількості функціонуючих капілярів.

Наслідки: - *позитивні:* поліпшення доставки до органа кисню і поживних речовин, посилення обмінних процесів і функції органа;

- *негативні:* розрив судини з крововиливом при наявності патології, генералізація інфекції, прогресування пухлинного росту і метастазування.

Венозна гіперемія - збільшення кровонаповнення органа або ділянки тканини внаслідок утруднення відтоку венозної крові.

Причини:

- тромбоз вен;

- здавлення вен ззовні пухлиною, збільшеною маткою при вагітності, рубцем, ексудатом, джгутом;

- порушення загальної гемодинаміки при правошлуночкової серцевій недостатності;

- конституційна недостатність клапанного апарату вен.

Провідна ланка патогенезу: утруднення відтоку венозної крові.

Механізм розвитку: циркуляторна гіпоксія → пошкодження клітин → загибель клітин → склероз; місцева інтоксикація за рахунок накопичення молочної кислоти, вуглекислого газу → метаболічний ацидоз

Прояви венозної гіперемії:

- ціаноз ділянки тканини за рахунок збільшення в крові відновленого гемо-

глобіну;

- місцеве зниження температури (зниження відновлювальних процесів в тканині, збільшення тепловіддачі);
- збільшення органу в обсязі (збільшення кровонаповнення, набряк);
- розширення вен і капілярів, уповільнення швидкості кровотоку;
- збільшення фільтрації рідини, зниження її реабсорбції, утруднення лімфовідтоку.

Наслідки: - *позитивні*: уповільнення розвитку місцевого інфекційного процесу, полегшення міграції лейкоцитів у вогнище запалення; *негативні* - атрофія паренхіматозних елементів, розростання сполучної тканини і розвиток склерозу.

Ішемія - зменшення кровонаповнення органа або ділянки тканини внаслідок зменшення припливу артеріальної крові.

Причини:

- здавлення артерій ззовні,
- тромбоз і емболія артерій,
- ангіоспазм артерій,
- атеросклеротичне пошкодження внутрішньої оболонки артерій.

Провідна ланка патогенезу: зменшення притоку артеріальної крові.

Механізм розвитку: порушення енергетичного обміну: $\downarrow O_2 \rightarrow$ порушення окисного фосфорилювання в мітохондріях $\rightarrow \downarrow$ АТФ $\rightarrow$ порушення скорочувальних і секреторних функцій клітин, порушення активного транспорту речовин $\rightarrow$ некроз, посилення біосинтезу компонентів сполучної тканини $\rightarrow$ склероз.

Прояви ішемії:

- блідість участка тканини за рахунок зменшення кровонаповнення та числа функціонуючих капілярів;
- місцеве пониження температури (зменшення притоку теплої артеріальної крові, зниження окисно-відновлювальних процесів в тканині);
- біль або парестезії (подрознення нервових закінчень продуктами метаболізму (H^+ , K^+));
- зменшення органа в розмірах (зменшення кровонаповнення);
- зменшення внутрішньосудинного тиску, уповільнення швидкості кровотоку, зменшення числа функціонуючих капілярів, зниження фільтрації рідини, зменшення лімфовідтоку.

Наслідки ішемії: відновлення кровообігу по колатеральних судинах, порушення живлення і омертвіння тканини (некроз).

Стаз - зупинка кровотоку в судинах мікроциркуляторного русла.

Види:

- ішемічний в зв'язку з припиненням припливу артеріальної крові;
- венозний в зв'язку з припиненням відтоку венозної крові;
- капілярний (справжній) – внутрішньокapілярна агрегація еритроцитів.

Патогенез агрегації еритроцитів при капілярному стазі: етіологічні фактори $\rightarrow$ пошкодження стінок капілярів $\rightarrow$ збільшення їх проникності $\rightarrow$ фільтрація рідини і альбумінів в оточуючі тканини $\rightarrow$ збільшення в крові рівня

високомолекулярних білків (глобулінів і фібриногену) → адсорбція білків на мембранах еритроцитів → зміни поверхневого потенціалу мембран еритроцитів → агрегація еритроцитів. Етіологічні фактори → пошкодження мембран еритроцитів → зміни фізико-хімічних властивостей мембран (зниження здатності до деформування) → зміни поверхневого потенціалу мембран еритроцитів → агрегація.

Наслідки стаза: відновлення кровообігу (оборотний стаз), некроз (незворотний стаз).

Тромбоз - прижиттєве відкладання згустку стабілізованого фібрину і формених елементів крові на внутрішній поверхні кровоносних судин з частковою або повною obturaцією їх просвіту.

Механізми утворення і структура тромбів залежать від особливостей кровотоку в судині. В основі *артеріального тромбозу* - тромбоутворення в артеріальній системі з високою швидкістю кровотоку, - лежить активація судинно-тромбоцитарного (первинного) гемостазу, а в основі *венозного тромбозу* - утворення тромбів у венозній системі, яка характеризується низькою швидкістю кровотоку, - активація коагуляційного (плазмового) гемостазу.

Тріада Вірхова:

1. Пошкодження ендотелію: загибель ендотеліоцитів; порушення їх функції - ендотеліальна дисфункція; загибель ендотеліоцитів → оголення базальної мембрани → демаскування колагену → ↑ адгезії тромбоцитів; ендотеліоцити вивільняють фактор Віллебранда, який утворює «містки» між колагеном і тромбоцитами.

2. Порушення току крові - при зміні току крові з ламінарного на турбулентний форменні елементи крові набувають можливості контактувати з ендотелієм.

3. Підвищення в'язкості крові.

Емболія - переміщення током крові (лімфи) і закупорка судин чужорідними тілами (емболами).

Емболія ендогенного походження:

- а) тромбоемболія;
- б) тканинна - шматочки тканини при травмах або пухлин при їх розпаді;
- в) жирова - крапельки жиру при переломах трубчастих кісток або пошкодження жирової клітковини при ліпосакції;
- г) емболія навколоплідними водами - попадання навколоплідних вод під час пологів в пошкоджені судини матки.

Емболія екзогенного походження:

- а) повітряна - бульбашки повітря, що потрапляють з навколишнього середовища в великі вени (верхню порожнисту, яремні, підключичні), в яких кров'яний тиск може бути нижче атмосферного;
- б) газова - бульбашки газу, що формуються в крові при швидкому зниженні барометричного тиску, наприклад при швидкому підйомі водолазів з області високого тиску до нормального; при розгерметизації кабіни літака на великих висотах (перехід від нормального до низького атмосферного тиску);

в) чужорідними тілами - при вогнепальних пораненнях.

Тема 6. Запалення: етіологія, патогенез. Медіатори. Місцеві ознаки.
Зміни метаболічних процесів у запаленій тканині.

Причини змін осмотичного і онкотичного тиску у вогнищі запалення
Причини розвитку ацидозу в запаленій тканині.
Сутність фізико-хімічної теорії запалення Шаде та теорії запалення Менкіна.
Механізми розвитку кардинальних ознак запалення (припухлості, жару, почервоніння, болю, порушеної функції).
Морфологічний і біохімічний склад ексудату.
Механізми проліферації
Вплив нервової системи на розвиток запалення.
Роль ендокринної системи в патогенезі запалення.
Значення запалення для організму.

Запалення - типовий патологічний процес, що виникає під дією флогогенних факторів, що характеризується явищами альтерації, розладами мікроциркуляції (з ексудацією та еміграцією) і проліферацією, спрямованими на локалізацію, знищення і видалення пошкоджуючого агента, а також на відновлення (або заміщення) пошкоджених ним тканин.

Причини запалення – флогогени. Класифікація флогогенних факторів:

Екзогенні:

- Фізичні (механічна травма, дія високих та низьких температур, іонізуюче випромінювання);
- Хімічні (кислоти, луги, солі тяжких металів);
- Біологічні (бактерії, віруси, грибки).

Ендогенні:

- Продукти тканинного розпаду при пухлинному рості;
- Токсичні метаболіти, що утворюються при порушенні функції нирок, печінки;
- Продукти розпаду тканин при інфаркті, опіках;
- Імунні комплекси.

Компоненти запалення:

1. Альтерація
2. Ексудація и еміграція лейкоцитів
3. Проліферація

Альтерація - порушення структури і функції клітин, міжклітинної речовини, нервових закінчень, судин. Альтерація може бути первинна або вторинна. **Первинна альтерація** розвивається відразу після впливу шкідливого чинника і формується на рівні функціонального елемента органу. **Вторинна альтерація** є наслідком первинної і пов'язана зі зміною обміну речовин, фізико-хімічними змінами, дією медіаторів запалення.

Медіатори запалення - біологічно активні речовини, поява яких у вогнищі запалення визначає подальший його перебіг.

Назва	Характеристика
-------	----------------

Клітинні медіатори Гістамін	Розширює артеріоли, підвищує проникність судинної стінки, позбавляє нервові закінчення, викликають спазм гладкої мускулатури бронхів, матки, кишечника
Серотонін	Підвищує проникність судинної стінки, інтактну судину - розширює, пошкоджену – звужує
Лізосомальні ферменти	Викликають вторинну альтерацію тканин, хемотаксис, підвищують проникність стінки судин, активують системи комплементу, згортання крові і фібринолізу, полегшують міграцію лейкоцитів
Катіонні неферментні білки	Підвищують проникність стінки судини, стимулюють еміграцію лейкоцитів, викликають бактерицидну дію на мікроби
Лейкотрієни	Стимулюють хемотаксис нейтрофілів, звуження артеріол, підвищення проникності судинної стінки, бронхоспазм
Простагландини	Викликають розширення артеріол, підвищення проникності судин, хемотаксис лейкоцитів, зниження чутливості нервових закінчень до подразників
Тромбоксани	Активують адгезію і агрегацію тромбоцитів, вазоконстрикцію, підвищення згортання крові
Простацикліни	Викликають дезагрегацію тромбоцитів, розширення судин
Цитокіни: - Інтерлейкіни - Інтерферони - Колонієстимулюючі фактори - Хемокіни - Фактори апоптозу	Стимулюють підвищення адгезії і еміграції лейкоцитів, підвищення проникності судин, стимуляцію нейтрофілів і моноцитів. Стимулюють фагоцитоз, антитілоутворення, проліферацію і диференціювання клітин
Активні метаболіти O ₂ : O ₂ -, HO-, H ₂ O ₂ Оксид азоту (NO)	Підвищують проникність судин, бактерицидну дію фагоцитозу, розширення судин, бактерицидну дію
Гуморальні медіатори Білки системи комплементу C3a, C5a, C3b, комплекс C5b-C9	Викликають хемотаксис, підвищення проникності посткапілярних венул, вивільнення клітинних медіаторів, цитоліз

Кініни(брадикінін, калідин)	Розширюють артеріоли, підвищують проникність венул, стимуляцію Т-лімфоцитів, проліферацію фібробластів, вивільнення клітинних медіаторів, біль, свербіж
Фактори систем згортання та фібринолізу	Регулюють згортання крові, хемотаксис

Тема 7. Ексудація та проліферація. Загальні порушення мікроциркуляції у вогнищі запалення.

Судинні реакції при запаленні:

1) короткочасний спазм судин (рефлекторний спазм, дія ендотеліну, катехоламінів, тромбосану A_2);

2) артеріальна гіперемія (параліч вазоконстрикторів, впливу медіаторів з судинорозширювальною активністю – гістамін, брадикінін, оксид азоту);

3) венозна гіперемія (*внутрішньосудинні фактори*: згущення крові; утворення мікротромбів; маргінація лейкоцитів; набухання формених елементів

крові і стінки судин в кислому середовищі; *позасудинні фактори*: здавлення стінок венозних і лімфатичних судин ексудатом і клітинним інфільтратом; руйнування сполучнотканинних волокон, що оточують стінки капілярів і венул).

4) стаз.

Ексудація - вихід рідкої частини крові, яка містить білки, і формених елементів в осередок запалення.

Патогенез ексудації:

1. Підвищення проникності судин: скорочення ендотеліальних клітин під дією гістаміну, брадикініну, лейкотрієнів; пряме пошкодження артеріол, капілярів, венул;

2. Підвищення гідростатичного тиску в капілярах і венулах;

3. Підвищення осмотичного і онкотичного тиску в осередку запалення - за рахунок електролітів і білка в тканинах.

Види ексудатів:

- **серозний** – містить 2-3% білка (альбуміни), прозорий, спостерігається при вірусному, алергічному запаленні, опіках;

- **геморагічний** – містить значну кількість еритроцитів, утворюється при важких ушкодженнях судин з руйнуванням базальної мембрани, розвивається при грипозній пневмонії, сибірській виразці;

- **гнійний** – жовто-зеленого кольору, містить зруйновані клітини, лейкоцити, бактерії, викликаний бактеріальною мікрофлорою;

- **гнилістний** – сірого кольору з неприємним запахом, розвивається при потраплянні анаеробної інфекції;

- **катаральний** – прозорий, містить слиз, лізоцим, імуноглобулін А, розвивається при вірусних інфекціях;

- **фібринозний** - утворюється при значному пошкодженні ендотелію, містить фібриноген, який при контакті з тканинами перетворюється в фібрин (при дифтерії, дизентерії).

Значення ексудації:

- *позитивні*: розведення концентрації бактеріальних та інших токсинів і їх руйнування протеолітичними ферментами, які надходять з плазми крові; надходження в осередок запалення сироваткових антитіл; еміграція лейкоцитів крові, що сприяє фагоцитозу; локалізація патологічного процесу;

- *негативні*: порушення мікроциркуляції і ішемічне пошкодження тканин; надмірне розростання сполучної тканини; порушення функції органу.

Еміграція лейкоцитів – вихід лейкоцитів у вогнище запалення.

Стадії еміграції:

1. Крайове стояння лейкоцитів біля внутрішньої стінки судин і ролінг:

- уповільнення кровотоку;
- активація та експресія E і P -селектинів на поверхні ендотелію;
- рецепторна взаємодія L-селектинів лейкоцитів з E- і P селектинами ендотелію → ролінг → оборотна адгезія;
- експресія інтегринів на поверхні лейкоцитів і їх взаємодія з адгезивними молекулами на ендотелію (ICAM, VCAM) → необоротна адгезія до ендотелію.

2. Вихід лейкоцитів через стінку судини:

- утворення псевдоподій і проходження між ендотеліальними клітинами
- лізис базальної мембрани протеазами;
- ефект тиксотропії.

3. Рух лейкоцитів в осередок запалення:

- хемотаксис - хемоатрактанти → взаємодія з рецепторами на поверхні лейкоцитів → збільшення Ca^{2+} в цитоплазмі → активація мікротубулярної системи лейкоцита, утворення псевдоподій, активація внутрішньоклітинних ферментів → активний рух лейкоцита (енергія за рахунок анаеробного гліколізу).

Проліферація - розмноження клітинних елементів сполучної тканини. Стимулятори проліферації: епідермальний та ендотеліальний фактор росту, тромбоцитарний фактор росту, цитокіни (IL-1). Інгібітори проліферації: кейлони, фактори некрозу пухлин.

Місцеві ознаки запалення (пентада Цельса-Галена):

- почервоніння (розвиток артеріальної гіперемії);
- місцевий жар (приплив теплої артеріальної крові і збільшення інтенсивності обміну);
- припухлість (ексудація і запальний інфільтрат);
- біль (подразнення нервових закінчень БАР, K^+ , H^+ ; механічне здавлення ексудатом);
- порушення функції.

Загальні ознаки запалення:

- гарячка – за рахунок IL-1;
- синтез в печінці білків гострої фази: С – реактивний білок, фібриноген,

церулоплазмін, гаптоглобін;

- нейтрофільний лейкоцитоз із зсувом вліво – лейкопоетини стимулюють лейкопоез;

- прискорена ШОЕ за рахунок збільшення кількості глобулінів та фібриногену.

Тема 8. Порушення терморегуляції: гіпо- та гіпертермія.

Лихоманка: етіологія, патогенез.

Визначення гарячка.

Етіологія гарячки: екзогенні та ендогенні пірогени.

Патогенез гарячки, стадії.

Типи температурних кривих.

Відмінність гарячки від гіпертермії.

Значення гарячки для організму.

Гарячка – типовий патологічний процес, який характеризується зміною терморегуляції на вплив пірогенних подразників, що виражається перебудовою терморегуляторного гомеостазу організму.

Стадії лихоманки:

1) Stadium incrementi - стадія підйому температури тіла,

2) Stadium fastigii - стадія стояння температури на високому рівні,

3) Stadium decrementi - стадія зниження температури і повернення її до норми.

Клінічна характеристика стадій:

1-а стадія - підвищення температури - характеризується ознобом, що супроводжується відчуттям холоду. **Патогенез ознобу** - відбувається спазм судин шкіри і зниження температури шкіри. Це викликає подразнення холодкових рецепторів (відчуття холоду) і відповідну реакцію на холод - м'язове тремтіння. Суб'єктивно все це сприймається, як озноб. Теплопродукція переважає над тепловіддачею.

У другій стадії – характеризується появою відчуття жару, що зумовлено розширенням судин шкіри при високій температурі тіла. Тепловіддача дорівнює теплопродукції. За особливостями температурної кривої (висоти підйому) в залежності від характеру її коливань протягом доби розрізняють наступні види гарячки:

1) субфебрильна - до 38° ,

2) помірна - $38-39^{\circ}$,

3) висока - $39-40^{\circ}$ і

4) надмірна - гіперпіретична (41° і вище). При перевищенні цієї межі виникають глибокі порушення функції ЦНС і може виникнути загроза для життя хворого.

Типи (температурних) кривих:

1) постійна температурна крива (**febris continua**) - коливання температури в межах не більше 1° (спостерігається при черевному та сипному тифі, крупозній пневмонії);

2) послабляюча (**febris remittens**) - коливання температури в межах $1,5 -$

2⁰) (при вірусних інфекціях);

3) переміжаюча або інтермітуюча - **febris intermittens** - це правильне чередування нормальної температури з періодами підйому (при малярії);

4) поворотна - **febris recurrens** - проміжки між гарячковим періодом і періодами норми, як правило, не однакові (5-7 днів гарячки і 3-4 дня норми) – поворотний тиф;

5) виснажлива або гектична - **febris hectica** - коливання температури протягом доби доходять до 3-5⁰ (вранці норма, ввечері 40⁰) – при сепсисі. При цьому гарячка може бути атиповою, коли вранці температура вище, ніж увечері.

Патогенез 3 стадії (зниження температури) проявляється клінічно потовиділенням. Потовиділення є основним видом віддачі тепла в період зниження температури і повернення її до норми. Температура тіла може знижуватися швидко (критично) і повільно (літично). Літичне зниження температури може бути небезпечним, особливо в осіб похилого віку, які перенесли інфаркт міокарда або мають кардіосклероз. Криза може призвести до колапсу від гострої серцевої недостатності.

Теплопродукція повертається до норми в зв'язку зі зменшенням дії пірогенів на установчу точку, тепловіддача підвищена.

Етіологічні чинники лихоманки – пірогени. Вони діляться на *інфекційні* та *неінфекційні*: це ліпополісахариди бактерій, їх екзо- і ендотоксини, віруси, рикетсії, клітини чужорідного трансплантата, продукти розпаду власних тканин, лімфокіни, хемотаксинами, комплекс алерген-антитіло, алергени.

За походженням пірогени діляться на:

1. Екзопірогени (з ендотоксинів мікробів - бактеріальні), за хімічною будовою - це високомолекулярні ліпополісахариди.

2. Ендопірогени (клітинні).

Встановлено, що:

1) **екзопірогени** викликають гарячку опосередковано через утворення ендопірогенів, тому підвищення температури розвивається через 45-60 хвилин і максимум її через 3-4 години,

2) не токсичні,

3) термостійкий (для руйнування треба автоклавувати протягом 1-2 годин при температурі 200⁰),

4) не алергенні,

5) не антигенні, але несуть на собі антигенну хімічну специфічність - тобто є гаптенами. Для придбання антигенних властивостей вони повинні з'єднатися з білками клітин і тканин,

7) при щоденному введенні 5-6 разів до екзопірогенів виникає толерантність і гарячка не розвивається,

8) екзопірогени викликають ряд захисних ефектів.

Ендогенні пірогени: їх джерелом є нейтрофіли, макрофаги і лімфоцити крові - це лейкоцитарні пірогени.

Властивості лейкопірогенів:

1) виробляються тільки живими лейкоцитами, за будовою - це білок типу альбуміну,

2) нестійкі до нагрівання - руйнуються при температурі, що викликає коагуляцію білка (60-70°),

3) температурна реакція на ендопіроген розвивається через 10-15 хв. Максимум підйому температури після введення ендопірогена через 1-2 години (екзопірогена 3-4).

Характеристика інтерлейкіну-1:

1) він виробляється в мікро- і макрофагах, не викликає толерантності, нетоксичний, діє на всі основні регулюючі системи організму і, перш за все, ті, які визначають реактивність і резистентність - нервову і ендокринну,

2) діє на клітини гіпоталамуса і підсилює вироблення CRF, які запускають стрес-реакцію, мобілізують енергетичні ресурси, розвиваються гіперглікемія, ліпемія.

Ендопірогени дають такий же біологічний ефект, як і екзопірогени, підвищуючи захисні властивості організму:

1) підсилюють фагоцитоз,

2) підсилюють вироблення глюкокортикоїдів,

3) підсилюють регенерацію тканин,

4) підсилюють дезінтоксикаційну функцію печінки,

5) покращують процеси мікроциркуляції - ось чому пірогени застосовуються при млявому перебігу захворювань, при хронічній виразці шлунка для прискорення загоєння і рубцювання виразок, при нирковій гіпертонії для поліпшення процесів мікроциркуляції в нирках (в нефроні, клубочках) і зменшення вироблення реніну.

Патогенез гарячки. Підйом температури в початковій стадії пов'язаний зі зменшенням тепловіддачі - це *головна ланка патогенезу*. Посилення теплопродукції допомагає швидше підвищити температуру.

Ланцюги патогенезу гарячки:

1) надходження екзогенних пірогенів в організм,

2) взаємодія екзопірогенів з фагоцитами організму,

3) активація фагоцитів,

4) виділення активованими фагоцитами ендопірогенів – ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП (фактора некроза пухлин),

5) перенос ІЛ-1 потоком крові в центр терморегуляції в гіпоталамусі,

6) взаємодія ІЛ-1 з рецепторами, які знаходяться на ендотеліюцитах капілярів гіпоталамуса,

7) вивільнення арахідонової кислоти з фосфоліпідів мембран під дією іонів Ca^{2+} та утворення під дією ЦОГ ПГЕ_{1,2} (простагландинів) та їх вплив на нейрони установчої точки,

8) спотворення інформації від периферичних терморецепторів (нормальна температура сприймається, як низька),

9) обмеження тепловіддачі (за рахунок спазму поверхневих судин) і підвищення теплопродукції,

10) зміщення установчої точки температурного гомеостазу на більш

високий рівень.

Біологічне значення гарячки - в основному створення більш високого температурного фону для обмінних процесів, що веде до підвищення рівня захисних реакцій:

- 1) активація ферментів,
- 2) посилення фагоцитозу,
- 3) активація антитілоутворення,
- 4) синтез інтерферону,
- 5) порушення розмноження мікробів і вірусів,
- 6) підвищення чутливості мікробів до антибіотиків.

Відмінність гарячки від гіпертермії:

- 1) різні етіологічні фактори: при гарячці – пірогенні фактори, при гіпертермії – фактори зовнішнього середовища,
- 2) різні прояви стадії підйому температури - при гарячці - озноб і помірна стимуляція функцій (при підвищенні температури на 1° - збільшення пульсу на 8-10 ударів в хвилину і на 2-3 дихальних рухів), а при гіпертермії різке потовиділення, відчуття жару, різке почастищення пульсу і дихання - на 10-15 дихальних рухів при підвищенні температури тіла на 1°),
- 3) при охолодженні тіла при гарячці температура не змінюється, при гіпертермії - знижується,
- 4) жарознижуючі препарати знижують температуру при гарячці і не впливають при гіпертермії.

При лихоманці активуються процеси окисного фосфорилювання, зростає синтез АТФ, прискорюються захисні реакції. При гіпертермії відбувається блокада синтезу АТФ і їх розпад, утворюється дуже багато тепла.

3. Формування професійних вмінь, навичок щодо тем які входять до складу змістового модуля (оволодіння навичками комунікації, клінічного огляду, визначення схеми лікування, проведення лабораторного дослідження тощо) оволодіння навичками:

Тема 1

1. Ознайомлення та вивчення з визначенням, суттю та історією предмета.

Тема 2. Ознайомлення з поняттям загальна етіологія та патогенез

Тема 3.

1. В організмі тварини, що зазнала радіоактивного опромінювання, відбувається пошкодження клітин. Навести приклади механізмів в патогенезі пошкодження, що виникають за цих умов.

2. Подати у вигляді схеми механізм детергентної дії лізофосфоліпідів та вільних жирних кислот.

3. Подати у вигляді схеми причини та наслідки підвищення концентрації іонів кальцію у клітині.

4. Скласти порівняльну таблицю двох основних механізмів загибелі клітин: некрозу і апоптозу.

Тема 4.

1. У працівника цементного заводу було виявлено емфізему легень. Який механізм розвитку захворювання в цьому випадку? Які зміни легеневих об'ємів і ємностей характерні для цього захворювання.

Тема 5

Завдання 1. Вивчити порушення кровообігу при артеріальній гіперемії

Позбавити жабу рухливості, зруйнувавши за допомогою зонда спиний мозок. Зафіксувати жабу на гумовій підставці спинкою догори так, щоб ротовий отвір знаходився біля нижнього краю трикутного отвору підставки. Обережно витягнути пінцетом язик (у жаби корінь язика розташований зпереду, а язик закинутий до задку) і зафіксувати його навколо отвору підставки. Гумову підставку покласти на предметний столик мікроскопу. Під малим збільшенням мікроскопу вивчати кровообіг в судинах язика. На поверхню язика нанести скипідар, зазначити зміни кровообігу в судинах язика: розширення артеріол, капілярів, прискорення течії крові, наявність центрального та пристінкового кровотоку. Змити скипідар.

Завдання 2. Вивчити особливості кровообігу при венозній гіперемії.

За допомогою пінцета розкрити рот жаби. Розглянути розташування судин в ділянці кореню язика. З обох сторін язика вена міститься латерально (зовні), а навколо, медіально, проходить більш тонка артерія. Провести лігатуру під одну з краєвих вен, використовуючи для цього хірургічну голку з ниткою. Перев'язати вену. Під малим збільшенням мікроскопу спостерігати розширення венозних судин, сповільнення течії крові в них, відсутність розподілу на центральний та пристінковий кровотік.

Завдання 3. Вивчити кровообіг при ішемії.

Дослід провести на тій самій жабі. Перев'язати артерію в ділянці кореню язика на стороні, що протилежна тій, де була перев'язана вена. Спостерігати збліднення ішемізованої ділянки язика, а також під мікроскопом зменшення просвіту артеріальних судин та швидкості руху крові, зникнення раніше видимих капілярів, припинення кровообігу.

Тема 6. Вивчити поняття -запалення: етіологія, патогенез. Медіатори. Місцеві ознаки.

Тема 7

Завдання 1. Визначити амілолітичну активність гнійного ексудату.

Методика: Взяти 8 пробірок. В перші дві пробірки налити по 1 мл робочого розчину гнійного ексудату в розведенні 1:10. Потім у всі пробірки, починаючи з другої, додати по 1 мл фізіологічного розчину. Після розмішування з 2-ї пробірки 1 мл суміші перенести в 3-ю, з 3-ї в 4-ту і т.д. З 7-ї пробірки 1 мл суміші вилити. Таким чином, 8-а пробірка буде контролем, який містить тільки фізіологічний розчин. З 1-ї по 7-му пробірку знаходяться розведення гною (1:10; 1:20; 1:40 і т.д.). В усі пробірки (1-8) додати по 2 мл

0,1% розчину крохмалю (субстрат для дії амілаз гною) та добре змішати. Пробірки поставити в термостат на 30 хв. при 37°C . Після інкубації в кожену пробірку додати по 2 краплі розчину Люголя.

Амілолітичну активність гнійного ексудату визначити за розведенням гною в тій останній пробірці, де пройшло розщеплення крохмалю до ахродекстринів (жовтий колір суміші).

Тема 7

Завдання 2. Визначити протеолітичну активність гнійного ексудату.

Методика: Як і в попередньому досліді взяти 8 пробірок і зробити розведення робочого розчину гною (1:10). Потім в усі пробірки додати по 1 мл 10% розчину казеїну (субстрат для протеаз) і поставити в термостат на 30 хв. при 37°C . Після цього в кожену пробірку додати по 2 краплі оцтовокислого спирту. У пробірках, де пройшло повне розщеплення білка, розчин прозорий, в тих, де білок не розщепився, розчин мутний.

Протеолітичну активність гною визначити за розведенням гною в останній пробірці, де виявлено повне розщеплення білку.

Тема 8

Завдання 1. У піддослідної тварини (щур)відтворити гарячку і вивчити залежність температури тіла від рівня теплопродукції.

Методика: У щура виміряти ректальну температуру за допомогою термометра, підрахувати частоту дихання за 1 хв. Виміряти об'єм кисню, що поглинається щуром за 10 хв за допомогою установки Калабухова.

Внутрішньоочеревинно ввести щуру розчин пірогеналу (1 мг на 1 кг маси тіла). Спостерігати за поведінкою тварини. Через 1-1,5 год вдруге виміряти температуру, частоту дихання, поглинання кисню за 10 хв. Порівняти результати, одержані на початку та в кінці досліді, зробити висновки.

Вихідні показники (контроль)			Показники після введення пірогеналу		
$t, ^\circ$	Погли- нання кисню , мл/хв	Частота дихання , за 1 хв	$t, ^\circ C$	Погли- нання кисню , мл/хв	Частота дихання , за 1 хв
C					

4.Підбиття підсумків: тестування

ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ

Змістовий модуль 2. Типові патологічні процеси.

Практичне заняття № 9

Тема. Патофізіологія імунної системи. Імунодефіцитні та імунодепресивні стани.

Практичне заняття № 10

Тема. Патофізіологія імунної системи. Механізми імунної відповіді.

Практичне заняття № 11

Тема. Алергія: класифікація, етіологія, патогенез.

Практичне заняття № 12

Тема. Алергія: Алергічні реакції I – IV типів. Псевдоалергічні реакції. Аутоїмунні реакції.

Практичне заняття № 13

Тема. Патофізіологія тканинного росту. Особливості пухлинного росту.

Практичне заняття № 14

Тема. Патофізіологія тканинного росту. Етіологія та патогенез.

Практичне заняття № 15

Тема. Загальна нозологія. Типові патологічні процеси.

Поточний контроль знань

Мета: Опанування здобувачем вищої освіти знань і формування елементів професійних компетентностей в галузі медицина з підрозділу патофізіологія:

Тема 9. Патофізіологія імунної системи. Імунодефіцитні та імунодепресивні стани.

Тема 10. Тема. Патофізіологія імунної системи. Механізми імунної відповіді

Тема 11. Алергія: класифікація, етіологія, патогенез.

Тема 12. Алергічні реакції I – IV типів. Псевдоалергічні реакції.

Аутоїмунні реакції.

Тема 13. Тема. Патофізіологія тканинного росту. Особливості пухлинного росту.

Тема 14. Тема. Патофізіологія тканинного росту. Етіологія та патогенез.

Тема 15. Перевірка засвоєння здобувачами отриманих знань та навичок.

Удосконалення навичок та компетентностей, набутих при вивченні попередніх дисциплін.

Основні поняття:

Тема 9. Патофізіологія імунної системи. Імунодефіцитні та імунодепресивні стани.

Тема 10. Тема. Патофізіологія імунної системи. Механізми імунної відповіді

Тема 11. Алергія: класифікація, етіологія, патогенез.

Тема 12. Алергічні реакції I – IV типів. Псевдоалергічні реакції.

Аутоїмунні реакції.

Тема 13. Тема. Патолофізіологія тканинного росту. Особливості пухлинного росту.

Тема 14. Тема. Патолофізіологія тканинного росту. Етіологія та патогенез.

Тема 15. Перевірка засвоєння здобувачами отриманих знань та навичок.

Обладнання: Мультимедійні презентації, таблиці.

План:

3. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).

4. Контроль опорного рівня знань:

Тема 9. Патолофізіологія імунної системи. Імунодефіцитні та імунодепресивні стани.

1. Що таке імунологічна реактивність і як вона формується

2. Що таке імунологічна толерантність і засоби її досягнення

3. Т- і В-лімфоцити та їх функції. Механізм імунної відповіді гуморального і клітинного типу.

4. Причини і механізм первинної (спадкової) імунної недостатності, класифікація, характеристика видів.

5. Етіологія і патогенез вторинної (набутої) імунної недостатності.

Приклади

6. СНІД - етіологія, патогенез.

Первинна імунологічна недостатність

Відмова специфічних імунних механізмів може стосуватися окремо Т-системи імунітету, В-системи імунітету або бути поєднаною.

Недостатність Т-системи зумовлена генетичною блокадою багатоетапного процесу утворення і дозрівання Т-лімфоцитів. Оскільки ця блокада може статися на різних рівнях, то й клінічні прояви її будуть не однакові. Нижче коротко описані деякі хвороби, пов'язані з недостатнім утворенням або функціональною неспроможністю Т-лімфоцитів.

Гіпоплазія загрудинної залози (синдром Ді Джорджі) - це наслідок порушення закладки і розвитку 3-4-ої глоткових кишень до 8 тижня вагітності. Діти (частіше - дівчатка) народжуються без загрудинної залози, з дефектами розвитку щитовидної і паращитовидних залоз, обличчя і крупних судин. Глибина пригнічення клітинного імунітету буває різною - від повної відсутності Т-лімфоцитів до ледве помітного гальмування їх функцій. Якщо дитина залишається живою, Т-лімфоцитарна недостатність повністю зникає до 5-річного віку. Хвороба по спадковості не передається.

Лімфоцитарна дизгенезія (синдром Незелофа) виникає на ґрунті ранньої атрофії за грудинної залози і лімфатичних вузлів. Характерна лімфопенія і зниження функціональної активності Т-лімфоцитів. Зразу ж після народження у таких дітей розвиваються гнійні запальні процеси на шкірі та у внутрішніх органах, які ускладнюються сепсисом і, як правило, закінчуються смертю в перші місяці життя.

Недостатність пуриноклеотидфосфорилази приводить до нагромадження токсичних продуктів пуринового обміну, які пригнічують функцію Т-лімфоцитів.

Недостатність системи В-лімфоцитів проявляється порушенням синтезу антитіл. Залежно від того, на якому рівні блокована їх диференціація, це порушення може бути загальним або вибіркоvim.

Первинна агамаглобулінемія Брутона характеризується пригніченням синтезу імуноглобулінів Ig M, Ig A і Ig G. У таких дітей (хлопчиків) різко знижена опірність до стафілококів, пневмококів, менінгококів та інших мікроорганізмів. У віці від 8 місяців до 3 років вони починають хворіти на тяжкі рецидивуючі інфекції - бронхіт, пневмонію, гайморит, гнійний артрит, менінгіт, сепсис. Їх лімфатичні вузли і селезінка повністю позбавлені плазмоцитів, у крові відсутні В-лімфоцити. За грудинна залоза нормальна, Т-клітинний імунітет не порушений. Спадкування хвороби зчеплене з Х-хромосою.

Вибіркова недостатність Ig A пов'язана з блокадою кінцевого етапу диференціації плазмоцитів, які синтезують саме цей імуноглобулін. Синтез інших імуноглобулінів не порушений. У деяких хворих знаходять делецію 18 хромосоми і антитіла до Ig A.

Поєднані імунодефіцити супроводжуються одночасним пригніченням клітинного і гуморального імунітету. У таких хворих нема ні Т-, ні В-лімфоцитів, вони не життєздатні. Найкраще вивчені наступні форми поєднаних імунодефіцитів.

“Швейцарський” тип - характеризується лімфопенією і гіпоагамаглобулінемією. За грудинна залоза недорозвинена, в лімфатичних вузлах і селезінці мало лімфоцитів і плазматичних клітин. Рецидивуючі інфекційні хвороби з геморагіями і діареєю приводять дитину до смерті в перші місяці життя.

Імунодефіцит з атаксією і телеангіектазією (синдром Луї-Бар) починається в ранньому дитинстві з прогресуючої мозочкової атаксії

(порушення координації рухів). Вона супроводжується розширенням периферичних кровоносних судин - телеангіектазією. Діти старшого віку схильні до рецидивуючих інфекційних хвороб і злоякісних пухлин. Загрудинна залоза у них дуже мала, з незначною кількістю лімфоцитів. У 70 % хворих у крові відсутній або різко знижений Ig A.

Синдром Віскота-Олдрича проявляється тромбоцитопенією, екземою і різноманітними інфекційними хворобами, які починаються наприкінці першого року життя. Діти схильні до злоякісних пухлин, лейкозів, крововиливів і рідко досягають дорослого віку. Загрудинна залоза і лімфатичні вузли у них не змінені, але містять меншу кількість лімфоцитів. Кількість лімфоцитів у крові також може бути зменшена. Часто зменшується вміст Ig M.

Тема 10. Тема. Патофізіологія імунної системи. Механізми імунної відповіді

Вторинна імунологічна недостатність

Імунодепресивні стани вторинного походження - значно частіше явище, ніж первинні імунодефіцити. Причини їх різноманітні. Загальне пригнічення усіх ланок імунної системи спостерігається при масивному ураженні кісткового мозку, наприклад при заміщенні його пухлинними метастазами або сполучною тканиною (мієлофіброз). Гострі та хронічні інфекційні хвороби (грип, кір, туберкульоз) теж дають загальну депресію імунітету. До потужних імунодепресантів належать іонізуючі промені. Переважне пригнічення Т-системи виникає після хірургічного видалення загрудинної залози з приводу її злоякісного переродження. Грубими порушеннями В-системи супроводжуються пухлини з імунокомпетентних клітин - плазмоцитома, лімфома, хронічний лімфолейкоз. Синтез антитіл страждає у виснажених хворих, які втратили багато білка (голодування, опік, хронічна ниркова недостатність). Імунодепресія може бути викликана лікувальними впливами - введенням цитостатиків і глюкокортикоїдів, опроміненням хворих з пухлинами і лейкозами. Інтенсивність імунних реакцій знижується з віком.

Синдром набутого імунодефіциту (СНІД)

Ця нещодавно відкрита хвороба викликається вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Вона проявляється ознаками депресії Т-системи імунітету і різким зниженням опірності організму до бактерій, вірусів, грибків і патогенних найпростіших. З'ясовано, що ВІЛ пошкоджує деякі імунокомпетентні клітини, передусім Т-хелпери і макрофаги. Причина в тому, що на їх мембранах є рецептори, на яких сорбується вірус. Проникнувши в клітину, він довго (до 10 років) може залишатися в неактивному стані. Під впливом провокуючих факторів, наприклад при нашаруванні іншої вірусної хвороби, він починає розмножуватися і розповсюджуватися по організму,

руйнуючи все більше і більше Т-хелперів. За цих умов знімається їх стимулюючий вплив на імунну систему. Навпаки, починає переважати гальмівний вплив Т-супресорів. Імунологічна спроможність організму різко слабне, і він стає беззахисним не тільки перед патогенними мікроорганізмами, але й перед сапрофітною флорою. Пригнічується також протипухлинний імунітет, який здійснюється в нормі тими ж Т-лімфоцитами.

Доведено, що крім Т-хелперів і макрофагів, ВІЛ розмножується в гліальних клітинах мозку і β -клітинах підшлункової залози. Ураження клітин мозку спричинює психічні розлади і розсіяний склероз.

Імунологічні основи трансплантації

Під трансплантацією розуміють перещеПЛення тканин і органів в межах того самого організму або від одного до іншого. Розрізняють такі види трансплантації:

- а) ауто трансплантацію - перещеПЛення власної тканини, наприклад шкіри, кістки, хряща;
- б) ізотрансплантацію - перещеПЛення тканини чи органа особі з ідентичним генотипом (однойцевому близнюку);
- в) алотрансплантацію (гомотрансплантацію) - перещеПЛення в межах одного біологічного виду (від людини до людини);
- г) ксенотрансплантацію (гетеротрансплантацію) - перещеПЛення тканини чи органа від представника одного біологічного виду представникові іншого виду, наприклад від свині до людини.

Організм, якому здійснена трансплантація, називається реципієнтом, а той, у якого забрана тканина для трансплантації, - донором.

Незважаючи на досягнення трансплантології, давня мрія людства про заміну втрачених або пошкоджених органів здоровими до цього часу остаточно не реалізована. Головною перешкодою став трансплантаційний імунітет, в основі якого лежить антигенна несумісність тканин донора і реципієнта. Реакції трансплантаційного імунітету спрямовані проти чужорідних антигенів, які розташовані на поверхні перещеПЛених клітин і дістали назву трансплантаційних, або антигенів гістосумісності. Вони є в усіх клітинах, що містять ядро. Найбільше їх в органах, багатих на лімфоїдну тканину - лімфатичних вузлах і селезінці. Значно менше їх у печінці, легенях, нирках, серці і шлунку, зовсім нема - в жирових клітинах та еритроцитах.

Завдяки механізмам трансплантаційного імунітету генетично чужорідні клітини розпізнаються і видаляються з організму і зберігається його антигенний гомеостаз. Сам процес елімінації чужорідного матеріалу називається реакцією відторгнення трансплантату. Ця реакція відсутня лише за умови антигенної ідентичності донора і реципієнта (ауто- та ізотрансплантація). Ало- та ксенотрансплантати відторгаються завжди внаслідок імунного конфлікту.

Реакція відторгнення складається з двох фаз - аферентної і еферентної. Під час першої фази відбувається проникнення лімфоцитів реципієнта у трансплантат через судини, які проросли у нього з навколишніх тканин. Прониклі лімфоцити розпізнають чужорідні антигени і специфічно сенсibilізуються до них. Доведено, що ця сенсibilізація може відбуватися не тільки всередині трансплантата, але й за його межами у лімфоїдних органах. Через кілька годин сенсibilізовані лімфоцити прикріплюються до клітин трансплантата.

В другій стадії сенсibilізовані лімфоцити (Т-кілери) завдають нищівного удару по клітинах трансплантату. Вони руйнують ці клітини-мішені за допомогою двох головних механізмів - шляхом виділення розчинних цитостатиків і шляхом активації мембранних ферментів, які викликають деструкцію мембран чужорідних клітин.

Потреби трансплантації органів висунули проблему запобігання реакції відторгнення. Для цього, крім прискіпливого підбору донора, використовують засоби, які пригнічують інтенсивність імунної відповіді, тобто викликають штучну імунодепресію. До них належать іонізуючі промені, глюкокортикоїди, антилімфоцитарна сироватка, хімічні імунодепресанти (азатіоприн, циклоспорін А).

На стадії експериментальних пошуків перебуває ще один метод попередження реакції відторгнення - індукція імунологічної толерантності до чужорідних антигенів. Відомо, що у людей і тварин з високорозвинутою імунною системою відсутні клітинні чи гуморальні імунологічні реакції на власні антигени. Імунна система толерантна до них, і ця толерантність виробилася під час ембріонального розвитку. Імуноцити і антигени ембріона вступали між собою в контакт і сформували механізм мирного співіснування у вигляді природної толерантності.

Білки і синтетичні поліпептиди належать до тимусзалежних антигенів, тобто таких, які для запуску імунної відповіді вимагають обов'язкової наявності загрудинної залози і Т-лімфоцитів. Тимусзалежні антигени в дуже низьких дозах неспроможні активувати Т-хелпери і викликати імунну відповідь, але їхньої кількості може виявитися достатньо для стимуляції Т-супресорів. Тоді уже клітинами-мішенями для їх гальмівного впливу стають Т-хелпери, і відповідь на антиген робиться неможливою. Цей стан імунологічної ареаактивності називають низькодозовою толерантністю.

Деякі антигени (бактеріальні ліпополісахариди, полівінілпіролідон) викликають утворення антитіл без участі Т-лімфоцитів, тобто шляхом прямої активації В-клітин. Такі антигени були названі тимуснезалежними. За їх допомогою також можна викликати стан толерантності, але для цього доводиться вводити дуже великі дози, значно вищі від тієї, яка необхідна для

оптимальної імунної відповіді. Цю різновидність індукованої толерантності називають високодозовою.

Імунологічна толерантність відзначається специфічністю. Вона викликається антигеном і позбавляє організм імунної відповіді тільки проти даного антигена. Цим вона докорінно відрізняється від імунодепресії, яку викликають за допомогою неспецифічних впливів і при якій блокуване утворення антитіл проти багатьох антигенів.

Клінічна трансплантологія органів набула зараз широкого розповсюдження. Найкращі результати дає аутотрансплантація, наприклад реплантація травматично ампутованих органів - пальців, кінцівок. Без пригнічення імунної системи вдається алотрансплантація рогівки і хряща. У цих тканинах нема судинної системи, і тому вони позбавлені імунореактивності.

Здійснено сотні тисяч трансплантацій нирок. Надійних результатів досягнуто у випадках однойцевих близнят. Приживленню трансплантованої нирки сприяє те, що реципієнт перед операцією тривалий час хворіє на хронічну ниркову недостатність і в нього виробляється стан імунодепресії під впливом уремічних токсинів.

Трансплантація серця у людини вперше здійснена К.Бернардом у 1978 р. Зараз таких операцій нараховується кілька тисяч. 80 % пацієнтів з трансплантованим серцем живуть довше 1 року.

Перещеплення кісткового мозку проводять хворим з імунологічною недостатністю, апластичною анемією, тим, хто піддався опроміненню внаслідок нещасного випадку або радіотерапії злоякісних пухлин і лейкозів.

Тема 11. Алергія: класифікація, етіологія, патогенез.

Алергія – імунна реакція (якісно змінена імунна відповідь), що супроводжується пошкодженням власних тканин організму.

Причини алергії – **алергени**.

Класифікація алергенів: екзоалергени і ендоалергени.

Екзоалергени:

- 1) інфекційні: а) бактеріальні, б) віруси, в) грибки,
- 2) пилок (pollen) квітучих рослин, пух тополі, кульбаба, амброзія, бавовна,
- 3) побутові – миючі засоби, домашній і бібліотечний пил, як продукт життєдіяльності домашнього кліща, специфічні для конкретної квартири,
- 4) харчові продукти - особливо у дітей - коров'яче молоко, курячі яйця, шоколад, цитрусові, суниця, риба, краби, омари, злакові,
- 5) лікарські препарати - особливо лікувальні сироватки, антибіотики, вітаміни,
- 6) продукти хімічного синтезу.

Ендоалергени:

- а) природні (первинні): кристалик і сітківка ока, тканини нервової системи, щитоподібної залози, чоловічих статевих залоз,
- б) набуті (вторинні), індуковані з власних тканин під впливом зовнішніх

впливів: інфекційні, неінфекційні (холодові, опікові, при опроміненні).

1. Алергія, визначення, поняття, види
2. Доведіть, що алергія є типовим патологічним процесом
3. Дайте класифікацію алергенів і з'ясуйте природу ендogenous алергенів (природних та набутих)
4. З'ясуйте, що таке активна та пасивна сенсibiliзація
5. Доведіть, чим відрізняється алергічна реакція негайного типу від алергічної реакції сповільненого, або клітинного типу. Дайте приклади та з'ясуйте особливості імінологічної стадії.
6. З'ясуйте, чому велику дозу антиретикуючої цитотоксичної сироватки Богомольця (АЦС) замовляють алергічну реакцію
7. Дайте характеристику гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) і дайте приклади.
8. Які хвороби пов'язані з стимулюючим (5 типом за Кумбсом і Джеллом) характером алергічної реакції.
9. Як утворюються біологічно активні речовини (БАР) і яку роль вони відіграють у функціональних та структурних розкладах організму
10. З'ясуйте патогенез ауто алергічних захворювань.

Класифікація алергічних реакцій:

1. За часом виникнення реакції після повторного надходження алергену (по Куку):

- Алергічні реакції негайного типу (гіперчутливість негайного типу) - I, II, III - розвиваються через 15-20 хвилин після повторного надходження алергену.

- Алергічні реакції уповільненого типу (гіперчутливість уповільненого типу) – IV - розвиваються через 24-48 годин після повторного надходження алергену.

2. За патогенезом (по Кумбсу і Джеллу):

- I. Анафілактична;
- II. Цитотоксична;
- III. Імунокомплексна;
- IV Гіперчутливість уповільненого типу.

Загальний патогенез алергічних реакцій:

I. Імунологічна стадія

1. Утворення антитіл або сенсibiliзованих Т-лімфоцитів при первинному контакті з алергеном (сенсibiliзація);

2. Утворення комплексів алерген + антитіло (I, II, III тип) або алерген + сенсibiliзований-Т-лімфоцит (IV тип) при повторному контакті з алергеном.

II. Патохімічна стадія. Характеризується вивільненням, активацією, синтезом біологічно активних речовин - медіаторів алергії.

III. Патofізіологічна стадія (стадія клінічних проявів). Характеризується структурними і функціональними змінами в органах і тканинах:

- вазомоторні реакції (місцеві і системні), що призводять до змін артеріального тиску, периферичного кровообігу і мікроциркуляції;

- підвищення проникності стінок судин, що призводить до розвитку набряків;
- спастичні скорочення гладких м'язів бронхіол, кишечника, що може проявитися асфіксією, диспепсичними розладами;
- дисбаланс між факторами згортання, протизгортаючої і фібринолітичної системами крові, що може призвести як до геморагічного синдрому, так і до тромбозу;
- роздратування нервових рецепторів, що приводить до розвитку відчуття болю, свербіжу, печіння;
- запальні реакції, що супроводжуються значною клітинною інфільтрацією тканин.

Сенсибілізація - формування підвищеної чутливості організму до даного алергену. Характеризується утворенням специфічних антитіл або сенсибілізованих Т-лімфоцитів до певного алергену. Клінічно сенсибілізація не проявляється. Виявити стан сенсибілізації можна алергічними пробами.

Розрізняють **активну** (розвивається через 10-14 днів після надходження алергену в організм; імунна система організму активно включається в процес утворення специфічних антитіл або сенсибілізованих Т-лімфоцитів) і **пасивну** сенсибілізацію (розвивається після введення сироватки, що містить готові антитіла, або клітинної суспензії з сенсибілізованими Т-лімфоцитами; при цьому власна імунна система організму не бере участі в утворенні антитіл і сенсибілізованих Т-лімфоцитів).

Тема 12. Алергія: Алергічні реакції I – IV типів. Псевдоалергічні реакції. Аутоїмунні реакції.

АЛЕРГІЧНА РЕАКЦІЯ I ТИПУ (анафілактична)

Імунологічна стадія: алерген → розпізнавання алергенів дендритною клітиною (ДК) → зчитування інформації, її обробка, вищлення АГ детермінанти і вбудовування її в мембрану ДК → активація Т-хелперів (Th₀) → утворення Th₂ → В-лімфоцити → перетворення В-лімфоцитів у плазматичні клітини → синтез антитіл – імуноглобулінів Ig E, G₄ → фіксація антитіл на поверхні мастоцитів (антитіла своїм кінцем Fc (constant fragment) фіксуються на відповідних рецепторах мастоцитів і базофілів; нервових рецепторах судин, гладких м'язів бронхів кишечника і клітинах крові → повторний контакт з алергеном → утворення комплексів алерген-антитіло на поверхні мастоцитів (Fab (antigen-binding fragment) фрагмент антитіла з'ясується з АГ, причому 1 молекула IgE може зв'язати 2 молекули АГ).

Відбувається активація клітини і перехід процесу в **патохімічну стадію**, яка включає дегрануляцію мастоцитів (рис. 1) і вивільнення з них гранул: гістаміну, гепарину, факторів хемотаксису еозинофілів і нейтрофілів; утворення з фосфоліпідів мембран лейкотрієнів та простагландинів; міграція в зону алергічної реакції еозинофілів, нейтрофілів і вивільнення ними вторинних медіаторів: гістамінази, арилсульфатази, протеаз, фосфоліпаз

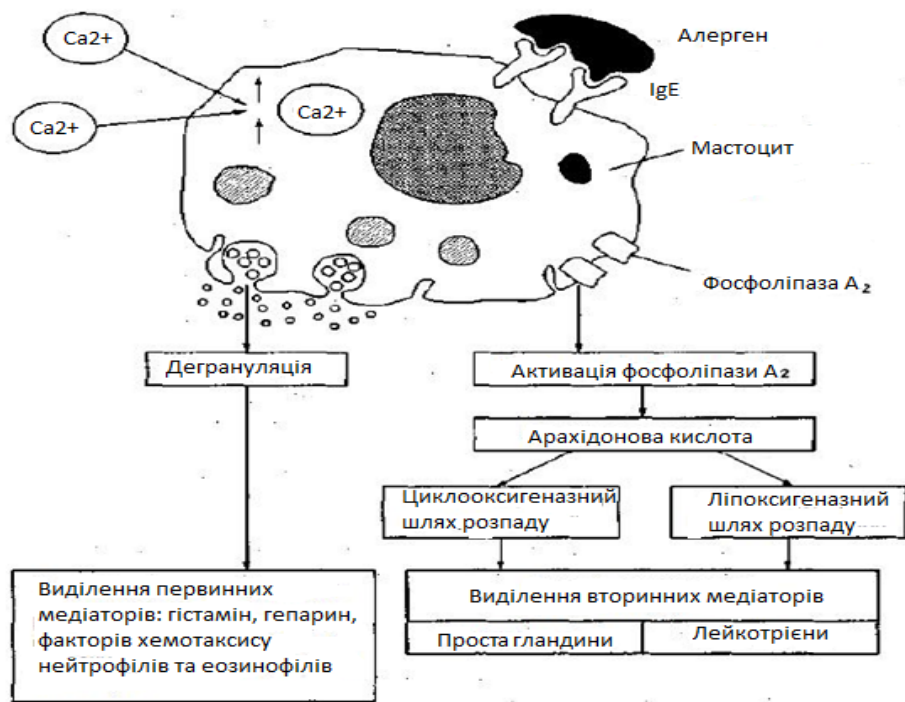


Рис. 1. Виділення первинних та вторинних медіаторів із мастоцитів.

Патофізіологічна стадія: спазм гладкої мускулатури бронхів → бронхоспазм; розширення судин → артеріальна гіперемія; підвищення проникності судинної стінки → набряк; гіперсекреція слизу, подразнення нервових закінчень → свербіж, біль. *Клінічні форми:* кропив'янка, поліноз, набряк Квінке, бронхіальна астма, анафілактичний шок.

АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК



↓
Смерть

АЛЕРГІЧНА РЕАКЦІЯ II ТИПУ (цитотоксична)

Імунологічна стадія: алерген (змінені компоненти клітинних і базальних мембран (аутоалергени) → розпізнавання алергенів дендритною клітиною (ДК) → зчитування інформації, її обробка, вичленення АГ детермінанти і вбудовування її в мембрану ДК → активація Т-хелперів (Th_0) → утворення Th_2 → В-лімфоцити → перетворення В-лімфоцитів у плазматичні клітини → синтез Ig G_{1,2,3}; IgM → фіксація антитіл на поверхні клітин-мішеней → при повторному контакті з алергеном утворення комплексу алерген + антитіло на їх поверхні.

Патохімічна стадія: активація компонентів комплементу; вивільнення лізосомальних ферментів і супероксидних радикалів (O, OH, H₂O₂) при фагоцитозі; гранзим, перфорин із НК-клітин.

Патофізіологічна стадія. Лізис клітин-мішеней, деструкція базальних мембран:

1. Комплементзалежний цитоліз (активація окремих фрагментів компонентів комплементу): C3a, C5a - хемотаксис нейтрофілів і фагоцитоз; C5b-C9 - утворення каналів в мембрані клітин і осмотичний лізис клітин.

2. КомплементНезалежний цитоліз (роль опсонінів виконують антитіла (IgG)).

3. Антитілозалежна клітинна цитотоксичність (активуються НК-клітини, які мають на своїй поверхні рецептори до Fc-фрагменту антитіл).

Клінічні форми: гемотрансфузійний шок, гемолітична хвороба новонароджених, аутоімунна тромбоцитопенічна пурпура, аутоімунний агранулоцитоз, синдром Дреслера (постінфарктний міокардит), гостра ревматична лихоманка, гіпертиреоз, алергія на ліки.

АЛЕРГІЧНА РЕАКЦІЯ III ТИПУ (імунокомплексна)

Імунологічна стадія: алерген (розчинні білки, лікарські препарати, лікувальні сироватки) → розпізнавання алергенів дендритною клітиною (ДК) → зчитування інформації, її обробка, вичленення АГ детермінанти і вбудовування її в мембрану ДК → активація Т-хелперів (Th_0) → утворення Th_2 → В-лімфоцити → перетворення В-лімфоцитів у плазматичні клітини → синтез преципітуючих антитіл - Ig G; Ig M → при повторному контакті з алергеном утворення розчинних комплексів → фіксація комплексів алерген + антитіло на стінках мікросудин.

Патохімічна стадія: активація компонентів комплементу; хемотаксис гранулоцитів і макрофагів (C3a, C5a); активація фагоцитозу (C3b) і вивільнення фагоцитами лізосомальних ферментів і супероксидних радикалів; активація тучних клітин (C3a, C5a), їх дегрануляція і вивільнення гістаміну, гепарину, хемотаксичних чинників; виділення фактора Хагемана при пошкодженні ендотелію судин імунними комплексами; і активація з його допомогою калікреїн-кінінової системи, систем згортання, протизгортання і

фібринолізу.

Патолофізіологічна стадія. Циркуючі імунні комплекси відкладаються в судинах клубочків нирок і викликають різні види гломерулонефритів, в легенях - альвеоліти, в шкірі - дерматити. У виражених випадках запалення може приймати альтеративний характер з некрозом тканин, часткового або повного тромбозу, геморагії. Спочатку у вогнищі переважають нейтрофіли, які активно фагоцитують імунні комплекси, виділяючи при цьому лізосомальні ферменти і фактори підвищення проникності та хемотаксису для макрофагів. Макрофаги накопичуються у вогнищі запалення і фагоцитують зруйновані клітини, очищуючи ділянку ураження. Запалення завершується проліферацією клітинних елементів.

Клінічні форми: сироваткова хвороба, вузликовий періартеріїт, феномен Артюса, постстрептококовий гломерулонефрит, васкуліти, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит і т.д.

АЛЕРГІЧНА РЕАКЦІЯ IV ТИПУ (гіперчутливість уповільненого типу)

Імунологічна стадія: алерген → розпізнавання алергенів дендритною клітиною (ДК) → зчитування інформації, її обробка, вичленення АГ детермінанти і вбудовування її в мембрану ДК → активація Т-хелперів (Th_0) → накопичення клонів Th_1 (сенсibilізованих Т-лімфоцитів), в клітинну мембрану яких вбудовані структури, які виконують роль АТ, здатних з'єднуватися з відповідним алергеном → при повторній аплікації алергену Т-лімфоцити дифундують з кровотоку до місця аплікації і з'єднуються з алергеном, який розташовується на клітинах-мішенях.

Патохімічна стадія: лімфоцити викидають лімфокіни, NK клітини виділяють гранзим і перфорин.

Патолофізіологічна стадія: розвиток вогнищ алергічного ексудативного запалення щільної консистенції.

Клінічні форми: контактний дерматит, інфекційно-алергічні захворювання (туберкульоз, бруцельоз, сифіліс, грибкові захворювання); туберкулінова реакція; реакція відторгнення трансплантата.

Гіпосенсибілізація - зниження чутливості організму до алергену. Розрізняють специфічну і неспецифічну гіпосенсибілізацію.

Специфічна гіпосенсибілізація - досягається введенням того алергену, який викликав алергію (введення сироватки за методом А.М. Безредка). Специфічна гіпосенсибілізація ефективна для алергічних реакцій I типу.

Неспецифічна гіпосенсибілізація - досягається змінами реактивності організму (нормалізація функції нейроендокринної системи: умови праці, відпочинку, харчування, рефлексотерапія, фізіолікування; введення лікарських препаратів (антигістамінних, ГКС, блокаторів лейкотрієнових рецепторів).

Псевдоалергічні реакції - група реакцій, по проявах схожих з алергією, але відрізняються відсутністю імунологічної стадії. Розвиваються при дії факторів, що викликають дегрануляцію мастоцитів і вивільнення біологічно

активних речовин.

Механізми розвитку:

- Гістаміновий: дегрануляція мастоцитів, порушення інактивації гістаміну, збільшення надходження гістаміну з їжею, дисбактеріози.
- Порушення активації системи комплемента: надмірна активація системи комплемента, дефіцит інгібіторів комплемента.
- Порушення метаболізму арахідонової системи: порушення балансу між простагландинами і лейкотрієнами (вживання аспірину).

Тема 13. Тема. Патофізіологія тканинного росту. Особливості пухлинного росту.

Особливості пухлинного росту:

1. Атипія розмноження: нерегульований, безмежний ріст, втрата "ліміту" числа поділів клітини (ліміт Хейфліка). *Патогенез*:

- Активація онкогенів пухлинних клітин, внаслідок чого клітини переходять на аутокринну регуляцію - самі синтезують стимулятори проліферації.

- Зміна структури і функції мембран пухлинних клітин:

- зниження кількість рецепторів, що забезпечують контроль з боку нервової та ендокринної систем;
- поява «дефектних» рецепторів;
- зниження кількості адгезивних молекул, що забезпечують міжклітинні контакти і контактне гальмування ділення. Втрата верхнього "ліміту" числа поділів клітини пов'язана зі зміною функції генів, що регулюють апоптоз.

1. Морфологічна атипія (клітинна і тканинна).

Тканинна атипія	Клітинна атипія
Порушення нормального співвідношення тканинних структур. У кожній пухлині можна розрізнити паренхіму, що складається зі специфічних елементів даної пухлини, і строму, що містить судини, нерви, колагенові, аргірофільні волокна і аморфну речовину. Великі судини в пухлинах деформуються. В деяких злоякісних пухлинах судинні синусоїди частково вистилаються не ендотелієм, а самими пухлинними клітинами. Найбільш рясно пухлина забезпечується капілярами, але вони розподілені нерівномірно,	Пухлинні клітини мають різну форму і розміри, ядра клітин збільшені, містять велику кількість хроматину, гіперхромні, збільшена кількість ядерець, змінено число, форма і розміри хромосом. Атиповими стають мітохондрії, вони збільшуються або зменшуються в розмірах, кількість крист частіше знижується. Ендоплазматична мережа нерівномірно розширюється, в цитоплазмі збільшується кількість рибосом, лізосом, різних включень. є взаємозв'язок клітинних мембран різних органел, яка зустрічається в

переважають в периферичних відділах. Нерви в зоні росту пухлини найчастіше піддаються дегенерації і гинуть.	ембріональних клітинах. Змінюється структура зовнішньої мембрани – на ній з'являється безліч мікроворсинок і виростів.
---	--

Атипія диференціювання - часткове або повне припинення диференціювання клітин – *анаплазія*.

3. Біохімічна атипія (особливості обміну речовин в пухлинній тканині).

1) Особливості вуглеводного обміну:

- а) пухлина - «пастка» глюкози крові;
- б) негативний ефект Пастера - гліколіз в пухлинних клітинах може тривати і в присутності кисню;
- в) активація пентозофосфатного шляху окислення глюкози.

2) Особливості білкового обміну:

- а) пухлинні клітини - «пастка» азоту крові - клітини пухлини інтенсивно захоплюють азотовмісні речовини з крові (амінокислоти, азотисті основи) і використовують їх для синтезу власних білків;

б) синтез білка переважає над розпадом - різко підвищений синтез ДНК, РНК. Активність ферментів синтезу нуклеїнових кислот підвищена, тоді як активність ферментів, що розщеплюють їх, знижена;

в) синтез онкобілків;

г) синтез ембріональних білків (альфа - фетопротейну);

д) зменшення синтезу і вмісту гістонів - білків - супресорів синтезу ДНК;

е) зменшується вміст ц-АМФ, яка надає, як правило, гальмівний вплив на клітинний поділ; збільшується вміст ц-ГМФ, який стимулює проліферацію клітин.

3) Особливості жирового обміну:

- а) пухлинні клітини захоплюють з крові ЛПНЩ (ліпопротеїди низької щільності) і антиоксиданти (альфа-токоферол);

б) ослаблений синтез жирних кислот, посилений синтез змінених фосфоліпідів мембран.

4. Антигенна атипія:

а) антигенне спрощення – зменшення числа органоспецифічних білків антигенів (на поверхні багатьох клітин зникають антигени головного комплексу гістосумісності);

б) антигенне ускладнення:

- антигенна дивергенція - синтез антигенів, властивих іншим тканинам;
- антигенна реверсія - синтез ембріональних антигенів.

5. Функціональна атипія:

а) зниження функції тканини (при раку шлунка знижується секреція шлункового соку; при лейкозі незрілі лейкоцити не здатні приймати участь в фагоцитозі);

б) підвищення функції тканини (аденоми ендокринних залоз підсилюють синтез гормонів);

в) виконання функції, не характерної для тканини, з якої росте пухлина

(клітини пухлини легень, бронхів можуть синтезувати гормони гіпофіза).

6. Моноклональність - ріст пухлини з 1 трансформованої клітини.

7. Автономність росту – ріст пухлини не залежить від регуляторних впливів організму.

8. Неоваскуляризація - новоутворення нових судин.

Біологічні особливості, які характерні для злоякісних пухлин:

1. Інфільтративний (інвазивний) ріст - головна ознака злоякісних пухлин - проникнення клітин пухлини в навколишні тканини. *Патогенез:*

а) зниження сил зчеплення між пухлинними клітинами:

- зменшення кількості адгезивних молекул - кадгеринів (E-cadherin), інтегринів на поверхні пухлинних клітин, що забезпечують зчеплення клітин між собою;

- зміна розташування рецепторів до білків сполучної тканини.

б) підвищена рухливість пухлинних клітин:

- рух клітин стимулюється факторами росту, продуктами руйнування сполучної тканини;

- пухлинні клітини синтезують цитокіни (хемокіни) і онкобілки, що володіють властивостями хемоатрактантів.

в) виділення гідролітичних ферментів пухлинними клітинами:

- пухлинні клітини самі виділяють гідролітичні ферменти - матриксні металопротеїнази (протеази, колагенази, глікозидази);

- цитокіни пухлинних клітин стимулюють виділення ферментів і клітинами організму хазяїна (фібробластами);

- зниження активності тканинних інгібіторів гідролаз.

г) порушення нейроендокринної регуляції пухлинних клітин.

Для доброякісних пухлин характерний експансивний ріст, обмежений всередині капсули і без проникнення в навколишні тканини

2. Метастазування - процес перенесення окремих клітин пухлини в інші органи і розвиток в них вторинних пухлинних вузлів тієї ж гістологічної структури.

Шляхи метастазування пухлинних клітин:

- лімфогенний (перенесення клітин лімфою по лімфатичних судинах) - характерний для карцином,
- гематогенний (по кровоносних судинах) - характерний для сарком,
- гематолімфогенний,
- «порожнинний» (перенесення клітин пухлини рідинами в порожнинах тіла, наприклад, цереброспінальною рідиною),
- імплантаційний - прямий перехід пухлинних клітин з поверхні пухлини на поверхню органу або тканини, з яким вона контактує.

Стадії лімфогенного і гематогенного шляхів метастазування:

1. *Стадія інтравазації* - проникнення пухлинних клітин через стінку кровоносної або лімфатичної судини в його просвіт. *Патогенез:*

а) порушення міжклітинних зв'язків і активна рухливість клітин.

б) підвищена протеолітична активність клітин.

- в) наявність рецепторів до колагену IV типу, ламініну, фібронектину
- г) неповноцінність судин пухлин, які влаштовані за типом капілярів.
- д) ангиогенез - новоутворення судин.
- е) імуносупресія.

2. *Стадія дисемінації* - транспортування пухлинних клітин по судинах і утворення клітинних емболів.

3. *Стадія екстравазації* - вихід пухлинних клітин з судин і їх проникнення в нормальну тканину, розмноження і утворення нових пухлинних вузлів.

3. Рецидивування – повторний розвиток пухлини на місці її видалення.

Причини рецидивів:

- а) неповне видалення пухлинних клітин.
- б) імплантація клітин пухлини в нормальну тканину при грубих масивних хірургічних втручаннях.
- в) імуносупресія.
- г) дія канцерогенів, що досі триває або збереження причинних факторів пухлинного росту.

4. Кахексія - синдром виснаження і загальної слабкості організму.

Патогенез:

- а) феномен «субстратних пасток»;
- б) синтез пухлинними клітинами токсогормону, який знижує активність каталази, вміст заліза в крові, викликає розпад білка скелетних м'язів, пригнічує еритропоез;
- в) утворення пухлинними клітинами і макрофагами інтерлейкіну-1 і фактора некрозу пухлин, які мають системну дію на організм (зниження апетиту, розпад м'язових білків, гарячка);
- г) анорексія і порушення надходження їжі в організм. Анорексія - відсутність апетиту – симптом, який часто зустрічається при пухлинах. У патогенезі анорексії лежить порушення центральних механізмів регуляції апетиту;
- д) порушення нейро-ендокринної регуляції обміну речовин організму-носія пухлини;
- е) інтоксикація продуктами розпаду пухлини.

Тема 14. Тема. Патолофізіологія тканинного росту. Етіологія та патогенез.

1. Визначення пухлинного процесу. Особливості пухлин.
2. Характеристика канцерогенних факторів: а) хімічних. У тому числі ендогенних (гормонів, похідних триптофану тощо), б) фізичних, в) біологічних .
4. Молекулярні механізми канцерогенезу за рахунок: А) не обернених молекулярних механізмів активізації розмноження

клітин (факторів росту, рецепторів факторів росту молекул – посередників збудження клітинного поділу)

Б) втрати гальм (репресорів) клітинного поділу

5. Уявлення про прогресію пухлин та її механізми

6. Взаємозв'язок організм-пухлина: а) вплив пухлини на організм; б) вплив організму на пухлину; в) імунологічні механізми впливу на пухлину (зміни антигенного складу пухлини, механізми вислизання пухлини з – під імунного нагляду)

Пухлини - це типовий патологічний процес, головною ознакою якого є нескінченне і неконтрольоване організмом розмноження клітин з порушенням їх здатності до диференціювання і формування організованих структур.

Порівняльна характеристика доброякісних і злоякісних пухлин

	Доброякісні пухлини	Злоякісні пухлини
Темпи	Повільне зростання	Швидке зростання
Характер зростання по відношенню до прилеглих тканин	Експансивний ріст	Інфільтруючий (інвазивний) ріст
Вид атипізма	Тканинний атипізм	Клітинний і тканинний атипізм
Ступінь зрілості (диференціювання) клітин	Зрілі, добре диференційовані клітини	Незрілі клітини, які мають різний ступінь анаплазії (недостатнього клітинного диференціювання)
Некрози пухлинної тканини	Зустрічаються рідко (у великих і довгоіснуючих пухлинах)	Характерна ознака, більш виражені в прогресуючих стадіях
Метастази	Як правило, не метастазують	Лімфогенні, гематогенні, періневральні, імплантаційні метастази
Рецидиви після видалення	Після повного хірургічного видалення, як правило, не рецидивують	Після повного хірургічного видалення нерідко рецидивують
Прогноз	Зазвичай сприятливий прогноз	Нерідко (часто) несприятливий прогноз

Причини пухлини – канцерогени.

Класифікація канцерогенних факторів:

- фізичні;
- хімічні;
- біологічні.

Фізичні канцерогени:

1. *Іонізуюче випромінювання*: рентгенівське випромінювання, γ -випромінювання. Іонізуюча радіація має мутагенну дію: викликає розриви ниток ДНК, транслокації, точкові мутації.

2. *Ультрафіолетові промені* ушкоджують ДНК, викликаючи утворення піримідинових димерів. Ці ушкодження виправляються ферментами репарації ДНК. При спадковому дефекті ферментів репарації ДНК частота раку шкіри зростає. Найбільш чутливі до дії ультрафіолетових променів люди зі світлою шкірою.

3. Повторні опіки (рак «кангрі» у людей, які використовують для зігрівання наповнені гарячим вугіллям глиняні горщики, що укріплюються на шкірі живота; рак стравоходу при вживанні надмірно гарячої їжі).

4. Повторний механічний вплив (неправильно підібрані протези).

Хімічні канцерогени:

- За походженням:

- екзогенні;
- ендогенні;

- За механізмом дії:

- прямі (алкіліруючі з'єднання, здатні приєднувати алкіли до ДНК);
- непрямі - проканцерогени - індукують пухлини після метаболічних перетворень в організмі.

Класифікація екзогенних хімічних канцерогенів:

Поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ): 3,4-бензпірен диметилбензантрацен	Мають місцеву дію: при введенні під шкіру викликають саркому, при нанесенні на шкіру - рак. При введенні в організм викликають пухлини в тих органах, де накопичуються. Широко поширені в природі (грунт, викиди вулканів), є продуктами неповного згорання, знаходяться в вихлопних газах, бітумі, асфальті, димі і смолі тютюну, пересмаженій олії, в копчених продуктах.
Аміносполуки: b-нафталамін	Мають органотропність: викликають рак сечового міхура, печінки. Входять до складу анілінових і деяких харчових барвників.
Нітрозосполуки: нітрузоаміни, нітрузоаміди	Мають органотропність. Можуть синтезуватися в шлунку з неканцерогенних попередників (нітратів і амінів) в присутності соляної кислоти.
Афлатоксини	Утворюються цвіллю <i>Aspergillus flavum</i> , яка вражає харчові продукти (особливо арахіс). Спільна дія з вірусом гепатиту В - викликає рак печінки.
Прості хімічні сполуки Cr, As, Co, Ni,	Відносяться до виробничих

Be, Pb, Cd	канцерогенів, викликають рак шкіри, легень, простати
------------	--

Ендогенні хімічні канцерогени:

- похідні тирозину і триптофану,
- холестерин і його метаболіти,
- вільні радикали і пероксили ліпідів,
- деякі гормони у великих дозах (естрогени).

Для ендогенних канцерогенів характерно: утворення в організмі, слабка канцерогенна дія, тривалий латентний період.

Біологічні канцерогени – онковіруси:

- РНК-вмістні віруси (необхідно синтезувати ДНК-провірус) - Т-лімфотропний вірус людини HTLV-1 (викликає Т-клітинний лейкоз у людей). Подібне дія з ВІЛ.

- ДНК-вмістні віруси:

- папова-віруси: вірус папіломи людини,
- аденовіруси: не онкогенні для людини,
- герпесвіруси: вірус Епштейна-Барра (викликає лімфому Беркитта, назофарингеальний рак),
- гепадновіруси: вірус гепатиту В (викликає рак печінки, особливо при спільному впливі з афлатоксином).

Канцерогенез - тривалий процес накопичення генетичних пошкоджень.

Стадії канцерогенезу:

1. Ініціація
2. Промоція
3. Прогресія

Ініціація - незворотні порушення генотипу нормальної клітини і її перехід в схильний до трансформації стан (латентна клітина). Ініціація полягає у виникненні мутацій одного з генів, що регулюють клітинне розмноження, під впливом різних канцерогенів:

- Активація онкогенів (перетворення протоонкогенів в онкогени),
- Інактивація генів-супресорів (антионкогенів),
- Пошкодження генів, які регулюють апоптоз,
- Пошкодження генів репарації ДНК.

Механізми трансформації:

1. *Перетворення протоонкогенів на онкоген - активація онкогенів.*

Протоонкогени - це нормальні гени, що стимулюють клітинний поділ. Вони кодуєть синтез факторів росту, рецепторів для факторів росту, вторинних посередників передачі мітогенного сигналу до ядра, факторів транскрипції.

Механізм перетворення протоонкогенів в онкогени:

- 1) Точкова мутація протоонкогена,
- 2) Транслокація протоонкогенів,
- 3) Ампліфікація протоонкогена - збільшення числа протоонкогенів, що

володіють в нормі невеликою активністю,

4) Включення (вставка) промотора - ділянки ДНК, що активує поруч розташовані гени.

2. Інактивація генів-супресорів поділу клітин.

Для перетворення нормальної клітини в пухлинну *in vivo* необхідна крім активації онкогена також інактивація генів-супресорів проліферації, в тому числі і системи p53.



3. Пригнічення активності генів, що регулюють апоптоз.

Апоптоз - запрограмована смерть клітини, яка включається різноманітними зовнішніми по відношенню до клітки стимулами і внутрішньоклітинними «конфліктами», які неможливо розрішити (неможливість репарації ДНК, збільшення внутрішньоклітинного кальцію).

До зовнішніх стимулів відносяться фактор некрозу пухлин (ФНП), дія іонізуючої радіації, вільні радикали.

4. *Пошкодження генів репарації ДНК.*

Пошкодження генів репарації послаблює здатність клітини усувати помилки, що виникають при порушенні структури ДНК.

II фаза канцерогенезу - **промоція**, на відміну від стадії ініціації, оборотна на ранньому етапі процесу. Протягом промоції ініційована, в результаті змін генів, клітина набуває фенотипічні властивості трансформованої клітини. Однак для виникнення пухлини необхідний тривалий і безперервний вплив промоторів: вони впливають на клітинне диференціювання і блокують міжклітинні зв'язки, сприяють утворенню вільних радикалів, індукції обміну сестринських хроматид, стимулюють експресію (силу прояву) ДНК -провірусів і деяких ретровірусів, що мають ревертазу (зворотню транскриптазу, що синтезує ДНК на матриці РНК, тобто йде зворотний потік інформації від РНК до ДНК). Під час стадії промоції відбувається стимуляція клітинного ділення, що приводить до формування пухлинного вузла.

Прогресія – стадія канцерогенезу, коли з'являються більш злоякісні клони пухлинних клітин - найбільш стійкі до захисних сил організму і дії лікарських препаратів.

Механізми антибластомної резистентності:

1. *Антиканцерогенні* - діють проти канцерогенів:

- реакції інактивації канцерогенів (окислення, відновлення, метилювання, ацетилювання, кон'югації з глюкуроновою кислотою);
- елімінація канцерогенів в складі жовчі, сечі, калу;
- утворення антитіл проти канцерогенів;
- активація антиоксидантної системи і гальмування утворення вільних радикалів;
- знищення онкогенних вірусів.

2. *Антитрансформаційні* - запобігають перетворенню нормальної клітини в пухлинну (функція ферментів репарації ДНК, генів-супресорів, генів апоптозу).

3. *Антицелюлярні* - спрямовані на знищення або придушення росту пухлинних клітин (натуральні кілери (НК-клітини), сенсibiliзовані Т-лімфоцити (Т-кілери), макрофаги і інтерферони, які ними виділяються, фактор некрозу пухлин, імуноглобуліни, кейлони, гепарин.

Класичні методи експериментальної онкології:

1. Трансплантація пухлини - це пересадка пухлини від однієї тварини іншій. Для успішної трансплантації пухлини важливі такі умови: а) пересадка повинна здійснюватися в межах одного виду тварин; б) пересаджувати слід живі життєздатні пухлинні клітини; в) трансплантацію треба робити в стерильних умовах, щоб уникнути запального процесу в тканині.

2. Індукція пухлини. Передбачає відтворення злоякісних пухлин шляхом введення в організм канцерогенних чинників. Найчастіше з цією метою

використовують хімічні канцерогенні сполуки і безклітинні фільтрати пухлинної тканини, що містять онкогенні віруси. Крім того, з метою індукції пухлин іноді використовують фізичний вплив (рентгенівське випромінювання, ультрафіолетове опромінення).

3. Експлантація пухлин - культивування пухлини поза організмом. Цей метод дає можливість вивчати вплив різних чинників на пухлинний ріст, здійснювати пошук засобів терапії злоякісних пухлин.

Тема 15. Загальна нозологія. Типові патологічні процеси. **Поточний контроль знань**

3. Формування професійних вмінь, навичок щодо тем які входять до складу змістового модуля (оволодіння навичками комунікації, клінічного огляду, визначення схеми лікування, проведення лабораторного дослідження тощо) оволодіння навичками:

Тема 9.

1. У хворого на інфекційне захворювання знижений фагоцитоз. Які причини призвели до зниження фагоцитозу і як це може бути пов'язане з розвитком інфекції? Що первинне?
2. У новонародженого виявлена гіпоплазія загрудинної залози. До яких наслідків це призведе і який їх патогенез?
3. У першого хворого імунодефіцитний стан супроводжується мікозом та вірусним захворюванням, у другого – гнійною коковою інфекцією. Недостатність яких систем є у кожного хворого? Яка спільність і різниця проявів імунодефіцитів цих систем?

Еталон відповідей:

1. Недостатність кількості і якості фагоцитів, що веде до розвитку інфекції.
2. До недостатності Т-Лімфоцитів і пов'язаних з ними механізмів імунологічної клітинної недостатності
3. У першого хворого недостатність Т-лімфоцитів і клітинних імунних реакцій. У другого хворого- недостатність імуноглобулінів пов'язана з В-лімфоцитами.

Тема 10.

1. У зв'язку з відкритою травмою ноги потерпілому знову вели протиправцеву сироватку під захистом антигістаміних препаратів. На 9-ю добу після останньої ін'єкції сироватки у нього підвищилась температура тіла до 38С, з'явилась виражена слабкість, болючість та припухлість плечового та колінного суглобів, генералізований зі свербіжом висип на шкірі, збільшилась підколінні та пахові лімфовузли.

- 1) Яку форму патології можливо встановити у пацієнта?

Реакція *повільної* *гіперчутливості*
2) Які додаткові данні потрібні для заключення цієї патології?
Виявлення в крові преципітуючого IgG, IgM, рівень медіаторів, алерген, систему комплементу

3) Яка можлива причина та механізм розвитку даної патології?
Порушення мікроциркуляції. При сироватковій хворобі враження стінки мікросудин, виникає інтра- та екстраваскулярно.

Тема 11.

1. На 6-ому тижні перебування пацієнта у клініці в зв'язку з інфарктом міокарда на фоні хорошого лікування з'явилися тупі болі та шум тертя перикарда в ділянці серця, температура підвищилась до 39С. При досліді крові виявили еозинофільний лейкоцитоз, збільшений титр антикардіальних АТ. Лікар встановив діагноз післяінфарктний синдром.

1. Відомо, що синдром Дреслера має імуногенну природу, звідки походить АГ викликаючий його?
Аг- деструктивно змінений білок міокарда. Розвиток на фоні інфаркту міокарду, при ньому некротизовані та вражені клітини міокарда стають чужерідними та перетворюються на антиген.
2) До якого типу реакції можна віднести синдром? *2 тип Алергічний міокардит*

3) До Ig якого типу відносяться антикардіальні АТ? *До IgG, IgM*

Тема 13.

1. Пацієнт 50 років, який 1.5 року до звернення до лікаря приймав участь в ліквідації аварії на атомному реакторі, звернувся зі скаргами на високу втомлюваність, слабкість, головокружіння, безсоння, постійний кашель з мінімально видільним мокротинням. Протягом 20 років був заядлий курець, але в останні 2 роки припинив куріння, тим не менше на протязі останніх 6 міс. Не однократно хворів бронхітом, катаром верхніх дихальних шляхів, пневмонією. Бронхоскопічний і гістологічний дослід визначив наявність пухлини в правому бронху, в якому є злоякісні клітини. 1. Укажіть причину і умови, які сприяють розвитку раку. 2. Який механізм канцерогенезу: ініціація, промоція, прогресія? 3. Який антибластомний механізм необхідно було активувати у даного пацієнта.

Еталон відповіді:

1. Куріння
2. Промоція, ініціація
3. Антицелюлярний механізм

2. Пацієнт 58 років, страждає протягом 15 років гіпоацидним гастритом, звернувся зі скаргами на посилену слабкість, різке зниження апетиту, нудоту, блювоту, сильні болі епігастральній області, різке зниження маси тіла за останні 3 місяці і постійну гарячку. Обстеження показало

наявність анемії, лейкоциту, гіпохлоргідрії, зниження активності ферментів шлункового соку. При гастроскопії виявлена дифузна пухлина пілоричному відділі шлунка з виразковим центром. 1. Міг би бути гіпоацидний гастрит передраковим процесом, який стимулює розвиток пухлини? 2. Який механізм гарячки і анемії у цього пацієнта?

Еталон відповіді:

1. Може
2. Велика кількість пірогенних факторів.

4.Підбиття підсумків: тестування

Тема 15.

Загальна нозологія. Типові патологічні процеси.Поточний контроль знань

ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ

Змістовий модуль 3. Типові порушення обміну речовин.

Практичне заняття № 16

Тема. Порушення водно-сольового обміну: етіологія, патогенез. Дизгідрії, набряки.

Практичне заняття № 17

Тема. Патофізіологія кислотно-лужного обміну: ацидоз, алкалоз

Практичне заняття № 18

Тема. Патофізіологія енергетичного та білкового обміну. Етіологія та патогенез. Голодування.

Практичне заняття № 19

Тема. Патофізіологія вуглеводного обміну: етіологія та патогенез.

Практичне заняття № 20

Патофізіологія жирового обміну: етіологія та патогенез. Атеросклероз.

Практичне заняття № 21

Загальні порушення обміну речовин. Поточний контроль знань

Практичне заняття № 22

Тема. Патофізіологія екстремальних станів. Етіологія і патогенез шоків і колаптоїдних станів.

Мета: Опанування здобувачем вищої освіти знань і формування елементів професійних компетентностей в галузі медицина з підрозділу патофізіологія:

Тема 16. Порушення водно-сольового обміну: етіологія, патогенез. Дизгідрії, набряки.

Тема 17. Патофізіологія кислотно-лужного обміну: ацидоз, алкалоз

Тема 18. Патофізіологія енергетичного та білкового обміну. Етіологія та патогенез. Голодування.

Тема 19. Патофізіологія вуглеводного обміну: етіологія та патогенез.

Тема 20. Патофізіологія жирового обміну: етіологія та патогенез. Атеросклероз.

Тема 21. Перевірка засвоєння здобувачами отриманих знань та навичок.

Тема 22. Патофізіологія екстремальних станів. Етіологія і патогенез шоків і колаптоїдних станів.

Удосконалення навичок та компетентностей, набутих при вивченні попередніх дисциплін.

Основні поняття:

Тема 16. Порушення водно-сольового обміну: етіологія, патогенез. Дизгідрії, набряки.

Тема 17. Патофізіологія кислотно-лужного обміну: ацидоз, алкалоз

Тема 18. Патофізіологія енергетичного та білкового обміну. Етіологія та патогенез. Голодування.

Тема 19. Патофізіологія вуглеводного обміну: етіологія та патогенез.

Тема 20. Патофізіологія жирового обміну: етіологія та патогенез. Атеросклероз.

Тема 21. Перевірка засвоєння здобувачами отриманих знань та навичок.

Тема 22. Патофізіологія екстремальних станів. Етіологія і патогенез шоків і колаптоїдних станів.

Обладнання: Мультимедійні презентації, таблиці.

План:

5. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).

6. Контроль опорного рівня знань:

Тема 16. Порушення водно-сольового обміну: етіологія, патогенез. Дизгідрії, набряки.

Роль води та електролітів в організмі.

Поняття про осмолярність, її корекція.

Клінічні ознаки дегідратації та гіпергідратації.

Гіпертонічна дегідратація. Причини виникнення, клінічні ознаки, методи корекції.

Ізотонічна дегідратація. Причини виникнення, клінічні ознаки, методи корекції.

Гіпотонічна дегідратація. Причини виникнення, клінічні ознаки, методи корекції.

Гіпертонічна гіпергідратація. Причини виникнення, клінічні ознаки, методи корекції.

Ізотонічна гіпергідратація. Причини виникнення, клінічні ознаки, методи корекції.

Гіпотонічна гіпергідратація. Причини виникнення, клінічні ознаки, методи корекції.

Причини та ознаки гіпо- та гіпернатріємії, методи лікування.

Патофізіологічні порушення при гіпо- та гіперкаліємії, клініка, діагностика, корекція.

Порушення обміну хлору.

Характеристика розчинів для інфузійної терапії.

Вода - основний компонент, що забезпечує сталість внутрішнього середовища організму. У дорослої людини близько 2/3 води знаходиться у внутрішньоклітинному секторі і 1/3 - у позаклітинному.

Обмін води і солей між плазмою і позаклітинним середовищем відбувається в капілярах. Осмотичний тиск в умовах нормального водно-сольового обміну суттєвого значення не має. Фільтрація здійснюється завдяки різниці гідростатичного (32-35 мм рт.ст.) і онкотичного (22-25 мм рт.ст.) тиску в артеріальному кінці капіляра. У венозному кінці капіляра гідростатичний тиск 13-15 мм рт. ст., тому рідина переміщається в венозну частину. Велика частина профільтрованої рідини залишає інтерстиціальний простір через лімфатичні судини.

Порушення водно-електролітної рівноваги (дисгідрії). Дисгідрії поділяють на 2 групи: **дегідратацію** (зневоднення) і **гіпергідратацію** (затримку води). Залежно від переважання порушень в клітинному або позаклітинному просторі виділяють **внутрішньоклітинну** і **позаклітинну** дисгідрію. За концентрацією електролітів в плазмі крові розрізняють дисгідрії **гіперосмолярні, ізоосмолярні і гіпоосмолярні**.

Гіперосмолярна дегідратація характеризується переважанням втрати води над електролітами при гіперсалівації, перегріванні, гіпервентиляції, нецукровому діабеті. Розвивається дегідратація клітин, наростають катаболічні процеси і клітинний ексікоз. З'являються неврологічні розлади, підвищується температура тіла.

Ізоосмолярна дегідратація виникає за одночасної втрати води і електролітів при гострій крововтраті. Розвиваються циркуляторні порушення зі зниженням тиску крові аж до гіповолемічного шоку, з'являються

неврологічні розлади, сухість шкіри і слизових, м'які очні яблука.

Гіпоосмолярна дегідратація розвивається через дефіцит електролітів в плазмі - втрати під час діареї та блювання. Високий осмотичний тиск всередині клітини сприяє переміщенню води в клітину, викликаючи її гіпергідратацію. Цей перерозподіл води веде до циркуляторних розладів - тахікардії, гіпотензії, сухості слизових, зниження тургору тканин.

Гіперосмолярна гіпергідратація виникає при посиленій реабсорбції натрію (вимушене вживання морської води, використання гіпертонічних розчинів, гіперальдостеронізм) з наступною затримкою води в тканинах. Надлишок натрію в позаклітинному просторі супроводжується розвитком набряків і появою рідини в порожнинах.

Ізоосмолярна гіпергідратація виникає під час переповнення плазми і позаклітинного простору ізотонічною рідиною (переливання великої кількості ізотонічних розчинів (0,9% NaCl, 5% глюкоза); серцева недостатність; оліго- і анурія при нирковій недостатності), при цьому внутрішньоклітинний сектор залишається нормальним. Набряки при ізоосмолярній гіпергідратації з'являються, коли в плазмі крові починає знижуватися концентрація білка. Розведена плазма через низький онкотичний тиск не утримується в судинному руслі і переходить в інтерстиціальний простір.

Гіпоосмолярна гіпергідратація виникає під час переповнення позаклітинного простору рідиною з низьким осмотичним тиском (гіпонатріємія) - при тривалій дієті без солі, гіперпродукції антидіуретичного гормону. Внаслідок зниження осмолярності плазми вода переходить в клітини і розвивається клітинна гіпергідратація - «водне отруєння» організму з вираженими неврологічними розладами, блювотою, судомами, порушенням свідомості аж до коми.

Набряки - затримка води в організмі в основному в міжклітинному просторі при надлишку води і затримки натрію. У патогенезі набряків має значення підвищення гідростатичного тиску в судинах, зменшення онкотичного тиску плазми крові, підвищення проникності судинної стінки і порушення лімфовідтоку.

Основні патогенетичні фактори розвитку набряків:

1. *Гідродинамічний.* Підвищення фільтраційного тиску внаслідок: а) підвищення венозного тиску (загальний венозний застій, пов'язаний із серцевою недостатністю, порушення прохідності вен, недостатність венозних клапанів і ін.); б) звуження венул.

2. *Осмотичний.* Зниження градієнта осмотичного тиску між кров'ю і міжтканинним середовищем внаслідок накопичення осмотично активних речовин (електроліти, продукти метаболізму) в міжклітинному просторі.

3. *Онкотичного.* Зниження онкотичного тиску крові, або підвищення його в тканинах, міжклітинній рідині. Гіпоонкія крові найчастіше буває обумовлена зниженням рівня білка і, головним чином, альбумінів через: а) недостатнього надходження білка в організм; б) порушення синтезу альбумінів; в) надмірної втрати білків плазми крові з сечею при деяких захворюваннях нирок.

4. *Мембраногенний*. Підвищення проникності капілярних судин через: а) дії гуморальних чинників (гістамін, серотонін, кініни, простагландини та ін.); б) порушення трофіки стінки капілярних судин (порушення нервово-трофічного забезпечення, голодування, гіпоксія та ін.).

5. *Лімфатичний*. Порушення відтоку, застій лімфи в органі (пошкодження або обтурація лімфатичних судин, слоновість і ін.).

6. *Порушення нервової і гуморальної регуляції* водно-електролітного обміну (порушення чутливості волюмо- і осморецепторів, вторинний альдостеронізм, гіпотиреоз та ін.).

Залежно від причин і механізмів розвитку розрізняють:

Серцеві або застійні набряки пов'язані з утрудненням відтоку крові. В результаті підвищення венозного тиску (гідростатичний фактор) рідина з судин більш активно переходить в інтерстиціальний простір, чому сприяє підвищена проникність в зв'язку з розвитком гіпоксії. З цим же механізмом пов'язана підвищена проникність каналців клубочків нирок і обмежена реабсорбція білка в них, посилюється вироблення реніну, ангіотензину I і II, стимулюється вироблення альдостерону, посилюється реабсорбція натрію, посилено секретується АДГ, зростає реабсорбція води в дистальних відділах ниркових каналців. Наслідком цих процесів є збільшення маси циркулюючої крові, вищим стає фільтраційний тиск в судинах - і вода знову переходить в інтерстиціальний сектор.

Ниркові набряки часто пов'язані зі зниженням клубочкової фільтрації (гострий гломерулонефрит), підвищується осмотичний тиск плазми. При нефротичному синдромі підвищується проникність клубочків для білка, знижується онкотичний тиск плазми і рідина переміщається в інтерстиціальний простір.

Голодні (кахектичні) набряки розвиваються при дефіциті білка, особливо при хронічних захворюваннях шлунка і кишечника. Розвивається гіповолемія і, як компенсаторна реакція, посилюється реабсорбція натрію і води, що погіршує набряки.

Запальні набряки пов'язані з підвищенням проникності судин, високим осмотичним і онкотичним тиском в тканинах.

Порушення обміну електролітів:

I. Na^+ (позаклітинний електроліт, 130-145 ммоль/л).

1. *Первинна гіпернатріємія* (абсолютне збільшення іонів натрію в організмі) може виникати або в результаті збільшення надходження натрію в організм (прийом великої кількості хлориду натрію, введення його гіпертонічного розчину), або внаслідок зменшення виведення натрію з організму (первинний і вторинний гіперальдостеронізм, ниркова недостатність).

Вторинна (відносна) гіпернатріємія - це збільшення вмісту іонів натрію в крові і міжклітинної рідини внаслідок втрати води організмом. При цьому загальний вміст натрію в організмі може не змінюватися, а іноді і зменшується. Такий стан виникає при гіпервентиляції, проносах, підвищеному потовиділенні, нецукровому діабеті.

Захисно-компенсаторні реакції: в результаті гіпернатріємії підвищується осмотичний тиск позаклітинної рідини, порушуються центральні і периферичні осморецептори, збільшується надходження в кров антидіуретичного гормону. Останній посилює реабсорбцію води в нирках, в результаті чого збільшується обсяг позаклітинної рідини і зменшується її осмотичний тиск.

Наслідки: розвиток внутрішньоклітинного зневоднення.

2. *Первинна (абсолютна) гіпонатріємія* розвивається в результаті зменшення надходження натрію в організм (безсольова дієта, анорексія) або внаслідок збільшення виведення натрію з організму нирками (гіпофункція кори надниркових залоз, ниркова недостатність).

Вторинна (відносна) гіпонатріємія є надмірне надходження в організм води або її затримка - гіпонатріємія внаслідок розведення.

Захисно-компенсаторні реакції: зменшення концентрації іонів натрію в позаклітинній рідині викликає, з одного боку, посилення секреції альдостерону через ренін-ангіотензин механізм, з іншого, - зменшення надходження в кров антидіуретичного гормону, оскільки зменшується імпульсація від осморецепторів. Посилення реабсорбції іонів натрію і пригнічення реабсорбції води в нирках - осмотичний тиск позаклітинної рідини відновлюється.

Наслідки: генералізований набряк клітин.

II. K^+ (внутрішньоклітинний електроліт, 3,5-5,5 ммоль/л).

1. *Гіперкаліємія.* Причини: 1) надлишкове надходження калію в організм; 2) перехід іонів калію з внутрішньоклітинного в позаклітинний простір при масивному пошкодженні клітин, при збільшенні інтенсивності катаболічних процесів і ацидозі; 3) порушення виведення калію з організму (оліго- і анурія, недостатність функції кори надниркових залоз).

Захисно-компенсаторні реакції: збільшення концентрації іонів калію в крові безпосередньо активує клітини клубочкової зони кори надниркових залоз і викликає посилення секреції альдостерону. Останній збільшує секрецію іонів калію в ниркових нефронах і таким чином відновлює їх концентрацію в крові.

Наслідки: 1) порушення діяльності збудливих тканин (нервової і м'язової), в результаті чого розвиваються розлади функції ЦНС, серцево-судинної системи, скелетної мускулатури, гладких м'язів травного каналу; 2) розвиток негазового ацидозу.

2. *Гіпокаліємія.* Причини: 1) недостатнє надходження калію в організм з їжею (тривале використання дієти, яка не містить продуктів рослинного походження); 2) посилений перехід іонів калію з позаклітинного простору в клітини, що буває при посиленні анаболічних процесів і алкалозі; 3) втрата калію організмом (поліурія, гіперальдостеронізм, тривале використання сечогінних засобів).

Захисно-компенсаторні реакції: розвиток гіперполяризації мембран секреторних клітин і в зв'язку з цим зменшується секреція альдостерону корою наднирників. Це викликає зменшення секреції іонів калію клітинами

ниркового епітелію.

Наслідки: а) збільшується поріг збудливості клітин і, як наслідок, з'являються загальна слабкість, метеоризм, гіпотонія скелетних м'язів, зменшується шкірна чутливість; 2) розвивається гіпокаліємічний алкалоз.

III. Ca^{2+} (2,25-2,75 ммоль/л).

1. Гіпокальціємія. Причини: - зменшення надходження кальцію з тонкої кишки в кров: а) зменшення вмісту кальцію в продуктах харчування; б) порушення співвідношення кальцій / фосфор в харчових продуктах; в) утворення в кишках нерозчинних кальцієвих сполук; г) порушення всмоктування кальцію при ураженнях тонкої кишки (ентерити); д) гіповітаміноз D; - втрата іонізованого кальцію організмом: а) з сечею при порушеннях процесів реабсорбції; б) при вагітності - втрати, пов'язані з формуванням скелета плода; - порушення мобілізації кальцію з кісткової тканини: а) гіпаратиреоз; б) пухлини С-клітин щитоподібної залози, які продукують кальцитонін; - мінералізація м'яких тканин: а) гіперфосфатемія; б) алкалоз; - перехід кальцію плазми крові з іонізованої форми в неіонізовану - в комплекси з білками і органічними кислотами: а) отруєння щавелевою кислотою, переливання цитратної крові; б) збільшення концентрації сироваткових білків; в) алкалоз.

Захисно-компенсаторні реакції: 1) збільшення секреції паратгормону; 2) збільшення утворення в нирках $1,25(\text{OH})_2$ -вітаміну D; 3) зменшення секреції кальцитоніну. Завдяки цим реакціям збільшується всмоктування кальцію і фосфору в кишках, зростає їх перехід з кісток в кров.

Наслідки: 1) порушення кісток скелета - розвиток рахіту у дітей та остеомаліції у дорослих; 2) синдром підвищеної нервово-м'язової збудливості - тетанія.

2. Гіперкальціємія. Причини: - посилене надходження кальцію з тонкої кишки в кров: а) надмірний вміст кальцію в продуктах харчування; б) посилене всмоктування кальцію в кишках, що буває найчастіше при гіпервітамінозі D; - зменшення виведення кальцію з організму: а) набуті порушення - хронічна ниркова недостатність; б) спадкові порушення - сімейна гіпокальціурична гіперкальціємія; - посилене надходження кальцію в кров з кісткової тканини: а) гіпаратиреоз; б) злоякісні пухлини з метастазами в кісткову тканину; в) множинні переломи кісток; - порушення відкладення кальцію в кісткову тканину, що спостерігається при гіпофосфатемії.

Захисно-компенсаторні реакції: 1) зменшення секреції паратгормону; 2) зменшення утворення в нирках $1,25(\text{OH})_2$ -вітаміну D і збільшення утворення $24,25 * (\text{OH})_2$ -вітаміну D; 3) збільшення секреції кальцитоніну.

Наслідки: 1) пошкодження клітин іонами кальцію; 2) кальцифікація м'яких тканин - звапніння; 3) зменшення збудливості збудливих тканин; 4) утворення кальцієвих каменів у нирках; 5) посилення шлункової секреції з утворенням пептичних виразок в шлунку; 6) розвиток артеріальної гіпертензії.

IV. P (0,87-1,45 ммоль/л).

1. Гіпофосфатемія. Причини: а) зменшення надходження неорганічного фосфору в організм (голодування, синдром мальабсорбції, гіповітаміноз D); б)

посилене виведення фосфатів нирками (гіперпаратиреоз, фосфат-діабет, синдром Фанконі).

Наслідки: розлади окисного фосфорилування в клітинах, зменшення утворення 2,3-дифосфоглицерата в еритроцитах, в результаті чого відбувається зсув кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво і розвивається гіпоксія. При цьому виникають порушення в системі травлення (диспептичні явища, анорексія), системі крові (гемолітична анемія, лейко- і тромбоцитопенія), нервовій системі (парестезії, атаксія, сплутаність свідомості, у важких випадках - кома), опорно-руховому апараті (остеомаляція, міопатія, фосфопенічний рахіт у дітей).

2. *Гіперфосфатемія*. Причини: а) посилене надходження фосфатів з клітин і тканин організму в кров (важкі фізичні навантаження, гемоліз еритроцитів, лейкози, метастази і первинні злоякісні пухлини кісток); б) порушення виведення фосфатів нирками (гіпопаратиреоз, недостатність нирок).

Наслідки: кальцифікація м'яких тканин.

Тема 17. Патолофізіологія кислотно-лужного обміну: ацидоз, алкалоз

Що таке кислотно-основний стан (КОС) і рН?

Чому організм повинен підтримувати сталість рН?

Фізико-хімічні та фізіологічні механізми підтримання сталості КОС.

Буферні системи, їх значення та механізми функціонування.

Значення бікарбонатного буфера для підтримання нормального рН позаклітинної рідини.

Взаємозв'язок між порушеннями електролітного обміну і КОС.

Роль легень у контролі pCO_2 крові.

Ниркові механізми компенсації при порушеннях КОС.

Механізми та призначення ниркового амоніогенезу.

Класифікація порушень КОС за патогенезом і ступенем компенсації.

Етіологія та патогенез різних форм порушення КОС.

Механізми розвитку метаболічного ацидозу в перебігу цукрового діабету, голодування та гіпоксії.

Види та механізми розвитку ниркового каналцевого ацидозу.

Ацидоз- порушення КОС, при якому у крові збільшується рівень кислот та зменшується рівень бікарбонату.

Алкалоз- порушення КОС, при якому у крові збільшується рівень бікарбонатів та зменшується рівень кислот.

В залежності від ступеню компенсації (зсув рН за межі нормальних показників $- 7,4 \pm 0,05$) ацидозу та алкалозу поділяються на:

- *компенсований* (рН капілярної крові не виходить за межі $7,4 \pm 0,05$);

- *декомпенсований* (рН капілярної крові виходить за межі $7,4 \pm 0,05$).

При *компенсованому ацидозі та алкалозі* змінюються абсолютна кількість

$[HCO_3^-]$ та PCO_2 , але відношення $[HCO_3^-]/(0,03 \cdot PCO_2)$ залишається в межах норми (20:1). При збереженні цього відношення рН крові значно не

змінюється, тобто залишується в межах 7,35-7,45. Відповідно декомпенсованими називають такі порушення КОС, коли змінюються не тільки абсолютна кількість компонентів бікарбонатного буфера та і їх співвідношення, в наслідок цього настає зрушення рН за межі нормальних показників.

За *механізмом розвідку* усі порушення КОС поділяються на *респіраторні* та *нереспіраторні*. Перші виникають у наслідок виділення CO_2 легенями.

Ключовий механізм розвитку цього порушення є збільшення або зменшення PCO_2 отже і вугільної кислоти.

Нереспіраторними називаються порушення КОС обумовленні первинним зростанням у крові концентрації нелетких кислот та основ, наслідком чого є зрушення буферних основ – ВЕ та концентрації бікарбонату. Це може бути обумовлено:

- збільшенням вступу нелетких кислот та основ з ззовні;
- порушенням обміну речовин, що супроводжується накопиченням органічних кислот;
- порушенням зі сторони нирок та шлунково-кишкового тракту у наслідок затримки або надлишкового виведення кислот та основ.

У зв'язку з цим нереспіраторні ацидози діляться на *метаболічні, видільні та екзогенні*, а алколози на *видільні та екзогенні*.

Класифікація порушень КОС

1. Ацидоз:

- 1) *респіраторний (дихальний, газовий);*
- 2) *нереспіраторний (негазовий);*
 - а) *метаболічний,*
 - б) *видільний*
 - в) *екзогенний*
- 3) *комбінований (респіраторний + нереспіраторний)*

2. Алкалоз:

- 1) *респіраторний (дихальний, газовий)*
- 2) *нереспіраторний (негазовий)*
 - а) *видільний (екскреторний);*
 - б) *екзогенний;*
- 3) *комбінований (респіраторний + нереспіраторний)*

3. Змішані форми порушень КОС:

- 1) *первинний респіраторний ацидоз та вторинний нереспіраторний алкалоз;*
- 2) *первинний нереспіраторний ацидоз та вторинний респіраторний алкалоз;*

- 3) первинний респіраторний алколоз та вторинний нереспіраторний ацидоз;
- 4) первинний нереспіраторний алколоз та вторинний респіраторний ацидоз.

Оцінка КОС. Лабораторні показники крові використовувані в клініці для характеристики КОС

№	Показники КОС	Позначення	Нормальне значення
1	Показник $[H^+]$	pH	$7,4 \pm 0,05$
2	Напруга CO_2	PCO_2	40 ± 5 мм.рт.ст.
3	Зсув буферних основ	BE	$\pm 2,5$ ммоль/л
4	Буферні основи	BB	$48 \pm 2,5$ ммоль/л
5	Стандартний бікарбонат	SB	24 ± 3 ммоль/л

Респіраторний (дихальний, газовий) ацидоз – часта форма порушень КОС, зумовлена підвищенням у крові PCO_2 більш 45 мм. рт. ст.

Причини респіраторного ацидозу:

- усі види недостатності зовнішнього дихання, коли порушується газообмін між зовнішнім повітрям та альвеолами (приступ бронхіальної асми, аспірація чужорідних тіл, гемо-, пневмоторакс, пригніблення дихального центру) або між альвеолами та кров'ю (набряк легенів, тромбоемболія легеневої артерії та інші);
- дихання повітрям або сумішами з великим вмістом углекислого газу.

Показники КОС при респіраторном ацидозі

Газовий ацидоз	pH	pCO_2	SB
Компенсований	=	↑↑	↑↑
Частково компенсований	↓	↑↑	↑
Декомпенсований	↓↓	↑↑	=

Нереспіраторний ацидоз - розвивається при зниженні BE крові нижче -2,5 ммоль/л, є найчастішою та тяжкою формою порушення КОС.

Показники КОС при нереспіраторном ацидозі

Негазовий ацидоз	pH	pCO ₂	SB
Компенсований	=	↓↓	↓↓
Частково компенсований	↓	↓	↓↓
Декомпенсований	↓↓	=	↓↓

Метаболічний нереспіраторний ацидоз розвивається внаслідок посилення утворення у клітинах організму органічних кислот в процесі обміну речовин.

Виділяють два основних види *нереспіраторного метаболічного ацидозу*:

- **лактат-ацидоз** – молочна кислота в надлишку утворюється у м'язових та інших клітинах, внаслідок активації гліколізу при тяжкому фізичному навантаженні або генералізованої гіпоксії будь-якого виду;

- **кето-ацидоз** – кетонів тільки в надлишку утворюються у клітинах печінки внаслідок активації кетогенезу з вільних жирних кислот при дефіциті в організмі інсуліну та надлишку контрінсулярних гормонів.

Видільний нереспіраторний ацидоз розвивається при різних захворюваннях нирок, які супроводжуються порушеннями механізмів секреції у каналцях іонів водню та реабсорбції натрію і бікарбонату. Також можлива втрата бікарбонату з секретами підшлункової залози та залоз кишечника (діарея, свищі кишечника та панкреатичних протоків)

Екзогенний нереспіраторний ацидоз обумовлен надлишком надходженням в організм кислот ззовні в основному з ЖКТ (отруєння кислотами, передозування кислими лікарськими засобами), або при внутрішньовенному введенню кислих розчинів.

Показники КОС при нереспіраторному ацидозі : pH= 7,35; PCO₂=36 мм рт.ст; BE= -4 ммоль/л (компенсований); pH= 7,15; PCO₂=38 мм рт.ст; BE=-16 ммоль/л (декомпенсований).

Алколоз респіраторний утворюється при зниженні у крові PCO₂ менше 35 мм рт.ст, що спостерігається при різних станах які супроводжуються значним збільшенням вентиляції легень при нормальному рівні метаболізму.

Причини респіраторного алкалозу:

- 1) високогірна дихальна гіпоксія;
- 2) гіпервентиляція легень центрального генезу (пухлини, травми, енцефаліт, інсульт);
- 3) тривала посилена штучна вентиляція легень.

Показники КОС при респіраторному алколозі : pH= 7,45; PCO₂=30 мм рт.ст; BE= -2 ммоль/л (компенсований); pH= 7,52; PCO₂=26 мм рт.ст; BE= -0,5 ммоль/л (декомпенсований).

Алколоз нереспіраторний утворюється при збільшенні BE крові вище +2,5 ммоль/л

Видільний нереспіраторний алколоз може утворюватися при значних втратах аніонів сильних кислот – найчастіше хлорид-іону Cl⁻, а разом з ними і іонів H⁺. Ця втрата може траплятися :

- 1) через слизову шлунку;
- 2) через нирки:
 - а) при передозуванні петлевих діуретиків
 - б) при надмірній секреції кортикостероїдних гормонів або при тривалому лікуванні цими гормонами;
 - с) при гіпофункції парашитовидних залоз та недостатчі паратгормону.

Екзогенний нереспіраторний алколоз утворюється при надмірному вживанні основ.

Показники КОС при нереспіраторному алколозі : pH= 7,45; PCO₂=41 мм рт.ст; BE= +3,5 ммоль/л (компенсований); pH= 7,5; PCO₂=45 мм рт.ст; BE= +10 ммоль/л (декомпенсований).

Термін	Визначення
pH	Від'ємний десятковий логарифм концентрації H ⁺ , який у позаклітинній рідині в нормі дорівнює 7,4 ± 0,05, у цитоплазмі клітин – 7,0 - 7,2, а в активованих лізосомах – 5,0 - 5,5
pCO ₂ крові	Парціальний тиск CO ₂ плазми, який в артеріальній крові у нормі дорівнює 40 ± 4 мм рт. ст.
Буферна система	Суміш слабкої кислоти та її солі, при додаванні до якої сильної кислоти більшість іонів водню зв'язується зі сполученою основою з утворенням слабкої кислоти та нейтральної солі, що знижує кількість вільних H ⁺ і тим самим запобігає зсуву pH
Ацидоз	Стан, що характеризується зниженням pH або має тенденцію до зниження pH внаслідок зменшення співвідношення між метаболічним і респіраторним компонентами бікарбонатного буфера (NaHCO ₃ /PCO ₂)
Алкалоз	Стан, що характеризується збільшенням pH або має тенденцію до збільшення pH внаслідок збільшення співвідношення між метаболічним і респіраторним компонентами бікарбонатного буфера (NaHCO ₃ /PCO ₂)

Газовий ацидоз	Ацидоз, що спричинюється первинним збільшенням PCO_2 крові внаслідок гіповентиляції легень
Газовий алкалоз	Алкалоз, що спричинюється первинним зменшенням PCO_2 крові внаслідок гіпервентиляції легень
Негазовий ацидоз	Ацидоз, який виникає внаслідок зменшення бікарбонату, що спричинюється зменшенням співвідношення між фіксованими катіонами й аніонами
Негазовий алкалоз	Алкалоз, який виникає внаслідок збільшення бікарбонату, що спричинюється збільшенням співвідношення між фіксованими катіонами й аніонами
Фіксовані катіони та аніони	Такі, вміст яких в організмі змінюється тільки при їх введенні або виведенні (Na^+ , K^+ , Cl^- та інші)
Напівфіксовані катіони та аніони	Такі, що утворюються та метаболізуються в процесі обміну з невеликою швидкістю (NH_4^+ , лактат, піруват, кетонів тіла, білки)
Нефіксовані катіони та аніони	Такі, які утворюються і зникають в процесі обміну практично миттєво (бікарбонат та іон водню)
Метаболічний ацидоз	Виникає при надмірному утворенні в організмі аніонів лактату при гіпоксії та цукровому діабеті або аніонів кетонів тіла при голодуванні та діабеті
Екзогенний ацидоз	Виникає під час введення в організм кислот або солей сильних кислот із катіонами, що метаболізуються (наприклад, NH_4Cl)
Видільний ацидоз	Виникає внаслідок втрати фіксованих катіонів при діареї або порушенні функції ниркових каналців
Екзогенний алкалоз	Виникає при введенні в організм лугів або солей з органічними аніонами, що метаболізуються
Видільний алкалоз	Виникає або при підвищенні в нирках реабсорбції Na^+ , або при втраті Cl^- внаслідок блювання чи зменшення його ниркової реабсорбції
Нирковий амоніогенез	Процес утворення з глютаміну в нефроцитах NH_4^+ , що секретується в сечу в обмін на Na^+ , що реабсорбується

Тема 18. Патофізіологія енергетичного та білкового обміну. Етіологія та патогенез. Голодування.

Визначити поняття основного обміну

Рівень основного обміну дорослої людини залежить від віку.

Методи визначення основного обміну

У разі яких патологічних змін відбувається підвищення і зниження основного обміну.

Голодування. Характеристика. Види. Стадії.

Прояви та клінічна симптоматика.

Ускладнення.

Жири містяться у всіх тканинах людини, і є основними і обов'язковими компонентами їжі людини. Потреба в жирах залежить від віку, способу життя, клімату та інших факторів (у середньому потрібно споживати 80-100 г жирів на добу).

До ліпідів належать тригліцериди, гліцерофосфати, холестерин та його ефіри, жовчні кислоти, жирні кислоти (ненасичені й насичені) та інші сполуки. Ліпіди входять до складу клітинних мембран, є головними джерелами енергії, розчинниками вітамінів А, D, E, F, беруть участь у синтезі стероїдних гормонів, у створенні захисних термоізоляційних і водовідштовхувальних покриттів, відіграють механічну роль (фіксація нирок). Ліпіди (простагландини) є регуляторами функцій різних органів у нормі і при патології, беруть участь у передачі нервових імпульсів, у створенні міжклітинних контактів. Ензимні комплекси, що входять до складу ліпідів, відіграють важливу роль у згортанні крові, перетравленні, імунологічних процесах. Нестача ліпідів в організмі призводить до порушення цих функцій. Частина ліпідів надходить в організм з їжею, інші ліпіди синтезуються в організмі. З рослинними жирами в організм вводяться деякі поліненасичені кислоти (лінолева, ліноленова та ін.), які належать до незамінних жирних кислот, тому що вони в організмі людини не синтезуються, їх функція надзвичайно важлива. Тому Європейська асоціація експертів для ліквідації порушень жирового обміну рекомендує обмежувати тільки загальне споживання жирів, особливо тваринного походження, а не виключати повністю споживання жирних кислот, харчового холестерину. Рекомендується також збільшувати споживання продуктів, збагачених поліненасиченими жирними кислотами (рідкі рослинні олії, риба, птиця, морські продукти). При недостатньому надходженні в організм жирів різко зростає вірогідність онкологічних захворювань.

Патологічні зміни в обміні жирів можуть виникати на різних його етапах при порушенні:

процесів перетравлення і всмоктування жирів;

транспорту жиру і переходу його в тканини;

окиснення жирів в тканинах;

проміжного жирового обміну;

обміну жиру в жировій тканині (надлишкове або недостатнє його утворення і відкладення).

Патологія жирового обміну проявляється різними видами гіпер-

ліпопротеїдемії і аліпопротеїдемії.

Гіперліпопротеїдемії. Розрізняють 5 типів гіперліпопротеїдемії:

I тип – індукована жирами ліпемія;

II тип – гіпер- α -ліпопротеїдемія (множинна горбиста ксантома). Характерні ранні прояви атеросклеротичних змін судин, особливо коронарних, ксантоматозні зміни ендокарді і серцевих клапанів, сухожиліні ксантоми (тверді відкладення жиру), пері орбітальні ксантелазми, ревматоїдні болі в суглобах. Відомі випадки смерті від інфаркту міокарда в дитячому віці. У цих хворих виявлений дефект ЛПНЩ-рецепторів на фібробластах шкіри, що зумовлює зниження розщеплення ЛПНЩ та зростання синтезу холестерину.

тип – дис- β -ліпопротеїдемія («флотуюча» гіперліпемія). Для хворих характерна гіпертрофія ліпоцитів, атеросклероз коронарних артерій, стенокардія, інфаркт міокарда, обтураційні захворювання периферійних артерій, жовтувато-коричневі відкладення ліпідів у шкірі ліній долонь у місцях тиснення обручок, ксантоми. Ці прояви спостерігаються вже у ранньому дитячому віці. Розвиваються ожиріння, цукровий діабет, жирова дистрофія печінки.

тип – гіперпре- γ -ліпопротеїдемія (сімейна есенціальна гіперліпемія), при якій передбачається наявність генетичного дефекту. У хворих виявляють ожиріння печінки, цукровий діабет, коронарсклероз і органні ангіопатії, загальне ожиріння, розвиваються явища переміжної кульгавості. Клінічні прояви атеросклерозу спостерігаються частіше у дорослих і людей похилого віку.

V тип – гіперхіломікронемія (комбінована ліпемія, викликана порушеннями обміну як жирів, так і вуглеводів). У хворих відзначаються симптоми, схожі з IV типом. Крім цього, можливі панкреатит, нейропатія з болючими парестезіями рук і ніг, судинні ускладнення. Передбачувана причина – вторинне гальмування розщеплення хіломікронів.

Лікування сімейних гіперліпопротеїдемії включає в себе обмеження прийняття з їжею нейтральних жирів і вуглеводів, у той же час введення в дієту жирних кислот із коротким ланцюгом.

α -ліпопротеїдемії. α -ліпопротеїдемія – хвороба Тенжі. Тип успадкування – аутосомно-рецесивний. В основі дефекту лежить порушення синтезу білкового компонента. У гомозиготних представників спостерігаються такі ознаки: відсутній нормальний α -ліпопротеїд, знаходиться тільки змінений α -ліпопротеїд «Тенті – ЛП». Патогенетичний механізм ґрунтується на недостатній евакуації ефірів холестерину.

Симптоми: збільшення мигдалин, гепатоспленомегалія, збільшення лімфатичних вузлів (нагромадження ефірів холестерину), діарея, ретиніт, помутніння рогівки.

Пацієнти почувають себе відносно добре, тому що у α -ліпопротеїду короткий період напіврозпаду.

α - β -ліпопротеїдемія – хвороба Бассена-Корнцвейга. Типу спадкування – аутосомно-рецесивний.

Етіологія: нездатність печінки до синтезу активного апротеїну або

можливість синтезу тільки неактивного апотеїну В.

Хвороба Бассена-Корнцвейга може розвиватися й у рамках автоімунних процесів при захворюваннях печінки і шлунково-кишкового тракту (порушується утворення ЛП), при захворюваннях щитовидної залози (збільшується розщеплення ЛП).

Симптоми: стеаторея, прогресуюча дистрофія. В стінках кишечника виявляється застій жиру. В багатьох системах організму порушується структура клітинних мембран. На поверхні еритроцитів спостерігаються щитовидні вибухання (акантоцити), розвивається анемія з ретикулоцитозом і гіперплазією кісткового мозку. Ураження мієлінових оболонок призводить до розладів периферичних нервів і ЦНС (пірамідний тракт і мозочок). Перший симптом на другому році життя – згасання сухожильних рефлексів. Ходьба атактична, характерні ністагм, порушення вібраційного відчуття. У хворих відзначається розумова відсталість, міопатія. Розвивається пігментна ретинопатія, яка викликає скотому і сліпоту.

Роль порушень ліпідного обміну в патогенезі атеросклерозу. Атеросклеротичні зміни судин характерні практично для всіх людей, старших за 40 років, різниця виявляється тільки у ступені змін. Розвиток атеросклерозу тісно пов'язаний із процесами транспорту холестерину в артеріальну стінку, видалення холестерину з артеріальної стінки. Порушення цього процесу відбувається при відсутності на поверхні клітин специфічних рецепторів, збільшенні спорідненості ліпопротеїдів із мембраною, прямій ушкоджуючій дію надлишку холестерину на ендотелій і гладком'язові клітини судин. Надлишок ліпопротеїдів прискорює розвиток атеросклерозу.

Спадкові форми прискореного атеросклерозу зумовлені дефектом генів аліпопротеїдів та їх рецепторів, ферментів ліпопротеїдного і холестеринового метаболізму, в печінці змінюється швидкість вироблення і катаболізму циркулюючих у крові ліпопротеїдів. У різних сім'ях відзначені різні молекулярні дефекти, які призводять до дисбалансу холестерину або в клітинах, або в циркулюючих у крові ЛП.

Атерогенні властивості мають холестерин, тригліцериди, насичені жирні кислоти. Підвищення концентрації атерогенних ліпопротеїдів у крові може викликатися зниженням швидкості їх виведення із крові в печінку; підвищенням швидкості їх синтезу; порушенням метаболізму в плазмі, враховуючи утворення аномальних модифікованих ліпопротеїдів. Антиатерогенні властивості мають фосфоліпіди і поліненасичені жирні кислоти. Вони обмежують всмоктування харчового холестерину в тонкому кишечнику, стимулюють синтез у печінці жовчних кислот, гальмують синтез і секрецію різних ліпопротеїдів.

Жирова інфільтрація і жирова дистрофія

Якщо жир, який поступає в клітини не розщеплюється, не окиснюється, не виводиться із неї, це свідчить про жирову інфільтрацію. Якщо вона не поєднується з порушенням проти плазматичної структури та її білкового компонента, то говорять про жирову дистрофію. Загальною причиною

жирової інфільтрації та жирової дистрофії вважають пригнічення активності окиснювальних і гідролітичних ферментів жирового обміну (при отруєнні миш'яком, хлороформом, при авітамінозах і т. д.).

Жирова інфільтрація розвивається при аліментарній і транспортній гіперліпемії і при порушенні утворення фосфоліпідів, що є наслідком недостатнього надходження з їжею холіну, метіоніну та інших ліпотропних факторів, недостатньою секрецією підшлунковою залозою ліпокаїну, який активує утворення фосфоліпідів у печінці і окиснення в ній жирних кислот.

Порушення обміну жирів у жировій тканині проявляється ожирінням.

Ожиріння – це схильність організму до надмірного збільшення маси тіла під впливом певних умов.

Маса тіла при цьому збільшується (рис. XIV) внаслідок ненормальної акумуляції жиру в депо.

За етіологією ожиріння поділяють на три види: аліментарне, гормональне (рис. XV), церебральне. Істотна роль спадковості в патогенезі ожиріння. Ожиріння розвивається внаслідок трьох основних патогенних факторів:

підвищеного надходження в їжу вуглеводів і жирів при невідповідному енергетичному використанні жиру;

недостатнього використання (мобілізації) жиру із депо як джерела енергії;

надлишкового утворення жиру з вуглеводів.

Наслідки ожиріння: порушення толерантності до глюкози, гіперглікемія, гіперінсулінемія; збільшення екскреції глюкокортикоїдів із сечею (на відміну від хворих з синдромом Іщенко-Кушинга співвідношення екскреції глюкокортикоїдів і креатиніну залишається у хворих на ожиріння нормальним) після фізичного навантаження, під час сну; після введення аргініну спостерігаються менші коливання концентрації соматотропного гормону в плазмі; зниження чутливості до інсуліну збільшених аліпоцитів і мускулатури; збільшення вмісту ненасичених жирних кислот у крові – підвищене споживання їх мускулатурою; гіпертрофовані ліпоцити сильніше реагують на норадреналін та інші ліпотичні речовини.

Голодування - це типовий патологічний процес, який розвивається внаслідок повної відсутності їжі або недостатнього надходження в організм поживних речовин, а також в умовах різкого порушення складу їжі і її засвоєння.

Класифікація голодування:

За походженням виділяють фізіологічне, патологічне і лікувальне голодування. Фізіологічне голодування характерно для деяких видів тварин під час сплячки.

Патологічний вид голодування поділяється на:

1. Повне голодування: а) з вживанням води; б) без вживання води (абсолютне).
2. Неповне голодування (недоїдання).
3. Часткове голодування (якісне).

Повне голодування з вживанням води. Патогенез:

I. Період неекономної витрати енергії. Триває 2-4 доби. Характерно сильне почуття голоду, обумовлене збудженням харчового центру. При повному голодуванні воно триває до 5-ти діб, а потім зникає. Виникає швидке схуднення. Основним джерелом енергії в цей період є *вуглеводи*, про що свідчить величина дихального коефіцієнта, що дорівнює 1,0. Виникає гіпоглікемія, яка посилює виділення глюкокортикоїдів корою наднирників. Наслідком цього є посилення катаболізму білків в периферичних тканинах, зокрема м'язової, і активація гліюконеогенеза в печінці. Основний обмін спочатку дещо збільшується, а потім поступово зменшується і стає на 10-20% менше вихідного. Розвивається негативний азотистий баланс.

II. Період максимального пристосування. Середня його тривалість - 40-50 діб. Темпи зменшення маси тіла сповільнюються і складають 0,5-1% на добу. Почуття голоду зникає. Основним джерелом енергії є *жири*, про що свідчить величина дихального коефіцієнта, що дорівнює 0,7. Гіпоглікемія збільшує надходження в кров ліполітичних гормонів (адреналіну, глюкокортикоїдів, глюкагону). Внаслідок цього відбувається мобілізація жиру з депо - розвивається гіперліпацідемія. Вона, в свою чергу, є причиною посиленого утворення кетонів в печінці. Виникає кетонемія може приводити до метаболічного ацидозу. Основний обмін в цей період на 10-20% нижче вихідного рівня. Азотистий баланс негативний.

III. Термінальний період. Тривалість - 2-3 доби. Відбувається інтенсивний розпад тканин, розвивається інтоксикація. Основним джерелом енергії є *білки*, про що свідчить величина дихального коефіцієнта, що дорівнює 0,8. Збільшується виділення з сечею азоту, калію, фосфатів (ознаки деструкції клітин і тканинних білків). Смерть настає при зменшенні маси тіла до 50% від вихідної.

Абсолютне голодування – це повне голодування без вживання води. Його тривалість в 2-3 рази менше, ніж тривалість повного голодування з водою, через те, що відбувається посилене розщеплення жирів для утворення ендогенної, в результаті чого швидко розвивається кетонемія і негазовий ацидоз. Тяжкість перебігу абсолютного голодування обумовлена також накопиченням великої кількості кінцевих продуктів обміну та інших токсичних продуктів, для виведення яких з організму потрібна вода.

Неповне голодування (енергетична недостатність) розвивається, коли енергетична цінність їжі не задовольняє енергетичні потреби організму.

Білково-енергетична недостатність - це стан, що виникає як результат поєднання неповного і якісного білкового голодування. *Види:*

а) аліментарна дистрофія – в її патогенезі крім білкової і енергетичної недостатності мають значення і додаткові чинники: холод, фізичне стомлення, нервово-психічна напруга;

б) аліментарний маразм. Розвивається у дітей до одного року життя. На перше місце виступає енергетична недостатність;

в) квашиоркор. Розвивається у дітей у віці 3-6 років. головним в патогенезі є білкова недостатність, енергетичний дефіцит компенсується

надмірним споживанням вуглеводів.

Клінічні прояви білково-енергетичної недостатності:

1. Недостатнє надходження в організм білків призводить до порушення білоксинтетичної функції печінки. Це є причиною гіпопротеїнемії, яка, в свою чергу, обумовлює розвиток онкотичних набряків.

2. Енергетична недостатність є причиною зменшення основного обміну. Це проявляється зниженням температури тіла (гіпотермією).

3. Атрофічні синдроми. Їх розвиток пов'язаний з порушеннями пластичного і енергетичного забезпечення клітин. Проявом атрофічних змін в ЦНС є уповільнення розумового розвитку, в травній системі - розлади всмоктування і діарея, в серцево-судинній системі - гіпотензія, в імунній системі - зменшення синтезу антитіл і підвищення чутливості до інфекцій, в червоному кістковому мозку - розвиток анемії, в скелетних м'язах - гіподинамія і м'язова слабкість, в кістках - затримка росту скелета.

Частковим (якісним) голодуванням називають недостатнє надходження з їжею одного або декількох поживних речовин при нормальній енергетичній цінності їжі. Види: білкове, жирове, вуглеводне, вітамінне, мінеральне, водне голодування.

Тема 19. Патофізіологія вуглеводного обміну: етіологія та патогенез.

Значення жирів для організму, їх обмін в організмі.

Ліпіди та ліпопротеїди плазми крові, транспорт ліпідів.

Джерела холестерину плазми крові та його обмін

Анатомо-фізіологічні особливості судин. Передумови щодо формування атеросклеротичного ураження.

Атеросклероз. Патогенетичні механізми розвитку. Стадії. Ознаки. Ускладнення.

У нормі рівень глюкози плазми крові натщесерце коливається в діапазоні 3,3-5,5 ммоль / л.

Гіпоглікемія - стан, що характеризується зниженням рівня глюкози плазми крові нижче 3,3 ммоль / л.

Етіологія:

- Вуглеводне голодування спостерігається в результаті тривалого загального голодування. Дефіцит в їжі тільки вуглеводів не призводить до гіпоглікемії у зв'язку з активацією глюконеогенезу.

- Патологія печінки. При більшості спадкових і набутих захворювань печінки порушується депонування в ній глюкози у вигляді глікогену і знижується інтенсивність глюконеогенезу. В результаті організм не здатний підтримувати довгий час рівень глюкози в межах норми без надходження глюкози ззовні.

- Порушення травлення. Порушення порожнинного і пристінкового розщеплення і абсорбції вуглеводів призводять до розвитку гіпоглікемії.

- Патологія нирок. Гіпоглікемія розвивається при порушенні реабсорбції глюкози в проксимальних канальцях нефрона нирок, що призводить до

розвитку синдрому, який характеризується гіпоглікемією і глюкозурією (ниркова глюкозурія).

- Ендокринопатії. Основні причини розвитку гіпоглікемії при ендокринопатіях: недостатність контінсулярних гормонів (надниркових залоз, гіпотиреоз, гіпофізарна недостатність) або надлишок інсуліну (інсулінома). До контінсулярним гормонів відносять глюкокортикоїди, гормони щитоподібної залози, СТГ, катехоламіни і глюкагон. Надлишок інсуліну активує утилізацію глюкози клітинами, пригнічує глюконеогенез, пригнічує глікогеноліз. Зазначені ефекти спостерігаються при інсуліномах або передозуванні інсуліну.

- Тривала інтенсивна фізична робота обумовлює виснаження запасів глікогену, депонованого в печінці і скелетних м'язах (марафонський біг).

- Захоплення глюкози пухлинними клітинами.

Клінічні прояви гіпоглікемії:

Гіпоглікемічний синдром - стійке зниження глюкози крові нижче норми, який поєднується з порушенням життєдіяльності. Прояви гіпоглікемічного синдрому можуть бути адренергічними (зумовленими надмірною секрецією катехоламінів) і нейрогенними (внаслідок розладів функцій ЦНС).

- Адренергічні прояви: відчуття голоду, тривога, страх смерті, м'язове тремтіння, тахікардія, пітливість.

- Нейрогенні прояви: головний біль, сплутаність свідомості, запаморочення, порушення зору.

Гіпоглікемічна кома - стан, що характеризується зниженням рівня глюкози крові нижче норми (як правило, менш 2,0-1,5 ммоль / л), втратою свідомості, відсутністю реакції на зовнішні і внутрішні подразники, порушення серцево-судинної діяльності і дихання.

Патогенез гіпоглікемічної коми:

- Порушується енергетичне забезпечення клітин, особливо нейронів, внаслідок нестачі глюкози; дефіциту метаболітів вільних жирних кислот - ацетоуксусної і β -гідрооксимасляної, які можуть забезпечити нейрони енергією навіть в умовах гіпоглікемії. Кетонемія розвивається лише через кілька годин і при гострій гіпоглікемії не може усунути дефіцит енергії в нейронах.

- Дисбаланс іонів і води в клітинах внаслідок порушення роботи енергозалежних переносників іонів: втрата K^+ , накопичення H^+ , Na^+ , Ca^{2+} , води.

↓ надходження глюкози в нейрони → субстратна гіпоксія → порушення утворення АТФ → пошкодження нейронів → кома

Принципи терапії гіпоглікемії:

Етіотропне лікування спрямоване на заповнення дефіциту глюкози і усунення причини його виникнення.

- Ліквідація гіпоглікемії досягається введенням в організм глюкози.

- Терапія основного захворювання, що викликало гіпоглікемію (хвороб печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту, залоз внутрішньої секреції).

Патогенетичне лікування спрямоване на блокування головних

патогенетичних ланок (розладів енергозабезпечення, пошкодження мембран і ферментів, водно-електролітного дисбалансу).

Симптоматичне лікування спрямоване на усунення симптомів, які поглиблюють стан пацієнта (сильного головного болю, почуття страху смерті, різких коливань АТ, тахікардії).

Гіперглікемія - стан, що характеризується збільшенням рівня глюкози плазми крові вище 5,5 ммоль / л.

Етіологія:

- Аліментарне переїдання. При вживанні легкозасвоюваних вуглеводів у великій кількості рівень глюкози швидко підвищується і перевищує можливість гепатоцитів утворювати глікоген.

- Ендокринопатії - найбільш часта причина гіперглікемії. В даному випадку вони обумовлені надлишком контінсулярних гормонів або дефіцитом ефектів інсуліну. 1. *Дефіцит інсуліну*:

- а) порушення утилізації глюкози клітинами,
- б) активація глікогенсинтетази → глікогенез,
- в) гальмування переходу глюкози в жири,
- г) активація глюконеогенезу.

2. *Гіперпродукція контрінсулярних гормонів* (адреналін - феохромацитома, глюкагон, ГКС - хвороба і синдром Іценко-Кушинга, тиреоїдні - тиреотоксикоз, СТГ - гігантизм і акромегалія на тлі аденоми гіпофіза): активація глікогенолізу і / або глюконеогенезу (утворення глюкози з білків і жирів)

- Неврологічні і психогенні розлади. Стани психічного збудження, стресу характеризуються активацією симпатoadреналової, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та тиреоїдної систем. Гормони цих систем (катехоламіни, глюোকортикоїди, Т4 і Т3) активують глікогеноліз і глюконеогенез, пригнічують глікогенез.

- Патологія печінки. При печінковій недостатності (гепатит, цироз) може розвиватися гіперглікемія після прийому їжі в зв'язку з нездатністю гепатоцитів трансформувати глюкозу в глікоген.

Клінічні прояви гіперглікемії:

Гіперглікемічний синдром - стан, що характеризується тривалим збільшенням рівня глюкози крові вище норми, який поєднується з порушенням життєдіяльності. Гіперглікемічний синдром включає ряд взаємозв'язаних ознак.

- **Глюкозурія** - результат перевищення можливості канальцевої реабсорбції глюкози з первинної сечі при рівні глюкози крові більше 10 ммоль / л (фізіологічного ниркового порога для глюкози).

- **Поліурія** - утворення і виділення сечі в кількості, що перевищує норму (понад 1800-2000 мл / добу), що пов'язано з підвищенням осмоляльності сечі за рахунок наявності в ній глюкози (глюкоза підвищує осмотичний тиск первинної сечі, що перешкоджає реабсорбції води).

- **Гіпогідратація (зневоднення)** - зменшення вмісту рідини в організмі внаслідок поліурії.

- Полідипсія (спрага) - підвищене вживання рідини внаслідок спраги, обумовленої гіпогідратацією і підвищенням осмоляльності плазми крові (гіперосмолярна гіпогідратація).

- Артеріальна гіпотензія обумовлена гіповолемією внаслідок гіпогідратації організму.

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу – захворювання, в основі якого лежить абсолютна недостатність інсуліну в організмі, яка виникає в результаті загибелі β -клітин панкреатичних островців, що спричинює порушення обміну речовин.

Етіологія ЦД 1 типу:

Дефіцит інсуліну може виникнути під впливом факторів біологічної, хімічної, фізичної природи, а також при запаленні підшлункової залози.

• Біологічні фактори

- ◆ Генетичні дефекти β -клітин островців Лангерханса. Генетичні дефекти системи МНС обумовлюють включення імунної аутоагресивного пошкодження підшлункової залози або репресію генів, що кодують синтез інсуліну.

- ◆ Імунні фактори. Аутоагресивні імуноглобуліни і цитотоксичні Т-лімфоцити здатні пошкоджувати β -клітини.

- ◆ Віруси, які тропні до β -клітин: Коксакі, гепатиту, кору, вітряної віспи, епідемічного паротиту, краснухи. Віруси мають пряму цитолітичну дію і ініціюють аутоімунні процеси.

- ◆ Ендогенні токсичні речовини. В результаті порушення піримідинового обміну утворюється алоксан, який блокує синтез інсуліну.

- Хімічні фактори: високі дози етанолу, деякі протипухлинні лікарські засоби (цитостатики).

- Фізичні фактори: іонізуюче випромінювання, механічна травма, здавлення пухлиною.

- Запальні процеси в підшлунковій залозі, викликані факторами хімічної, фізичної або біологічної природи. Хронічні панкреатити приблизно в 30% випадків є причиною інсулінової недостатності.

Патогенез:

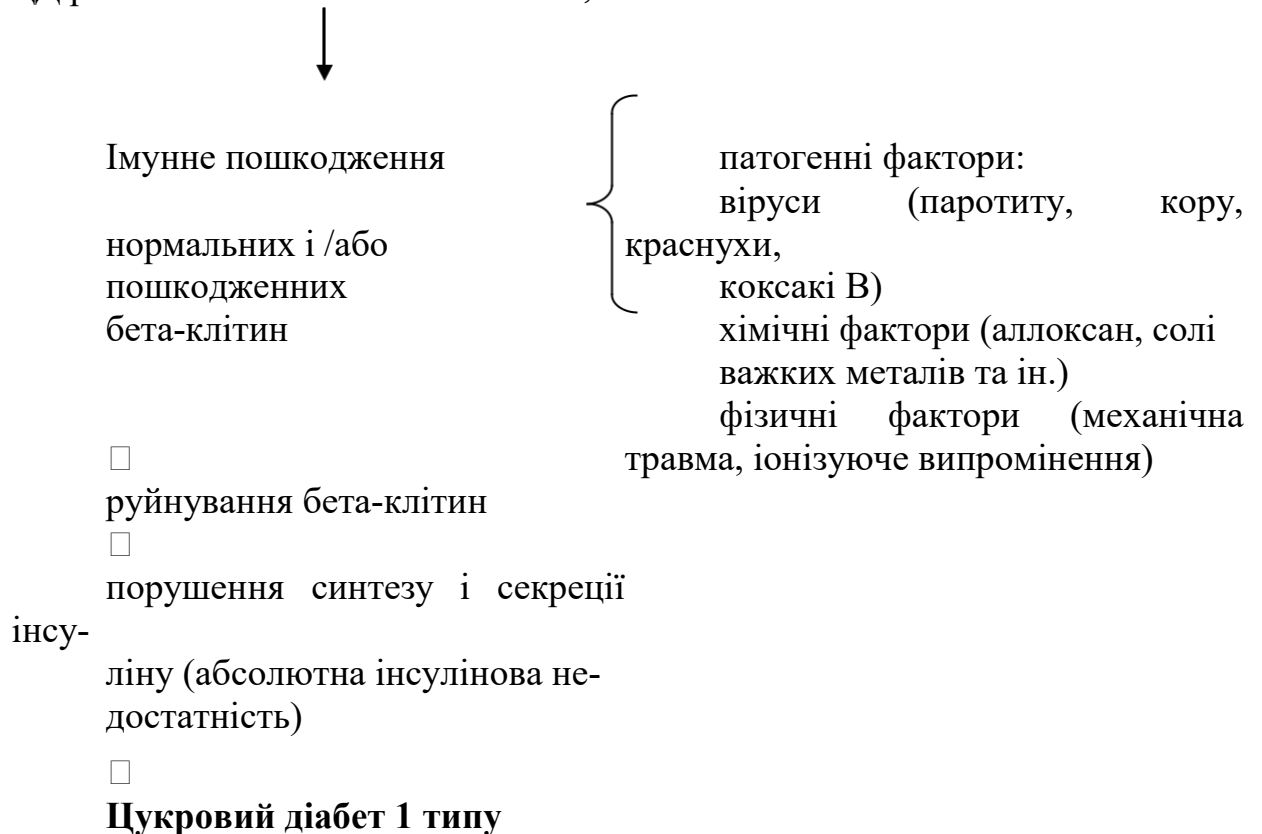
В основі дефіциту інсуліну лежить розвиток імунноагресивного процесу, який супроводжується поступовою деструкцією β -клітин. Виділяють два варіанти розвитку:

1. А) Надходження в організм генетично схильних до ЦД осіб носіїв чужорідних АГ, зазвичай вірусів. Б) Формування імунної відповіді з утворенням АТ і цитотоксичних лімфоцитів до чужорідних АГ. В) Специфічні АТ і лімфоцити діють на антигенні структури β -клітини, які мають подібну будову з чужорідним АГ. Цей феномен позначається як «перехресна імунноагресивна реакція». В ході цієї реакції β -клітини руйнуються, а окремі білки плазмолемі також денатуруються і стають аутоантигенними.

2. А) Підшлункова залоза первинно пошкоджується під впливом чинників хімічної, фізичної або інфекційної природи. Б) Вивільнення «чужих» для імунної системи білків (в нормі вони знаходяться тільки

внутрішньоклітинно і в кров не потрапляють): цитоплазматичних білків теплового шоку, проінсуліну. Деякі білки денатуруються і стають аутоантигенними. В) Формування імунної відповіді з утворенням АТ і цитотоксичних лімфоцитів до денатурованих і тих, що потрапили в кров внутрішньоклітинних білків. Г) Аутоагресивні АТ і лімфоцити діють на антигенні структури власних β -клітин, що супроводжується їх деструкцією.

Спадкова схильність (зв'язок з системою генів HLA) в 80% випадків ІЗЦД розвивається в осіб з HLA-DR-3, HLA-DR-4



ЦД 1 типу проявляється в молодому віці, рівень інсуліну крові знижений. Швидко прогресують поліурія, полідипсія, поліфагія, втрата маси тіла, розвивається кетоацидоз. Закономірні ускладнення. Необхідне лікування інсуліном.

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу - захворювання, в основі якого лежить відносна недостатність інсуліну або інсулінорезистентність, що спричинює порушення обміну речовин.

ЦД 2 типу проявляється у більшості випадків після 40 років, розвивається повільно, часто в осіб, які страждають ожирінням. Розвивається поліурія, полідипсія, слабкість. Рівень інсуліну високий або нормальний. Ускладнення і кетоацидоз зустрічаються рідше. У його лікуванні інсулін не застосовують.

Спадкова схильність до ЦД 2 типу, на відміну від ЦД 1 типу, не пов'язана з генами HLA.

Фактори ризику:

- Надлишкова маса тіла, що поєднується з підвищенням інсулінорезистентності тканин-мішеней і стимуляцією продукції контрінсулярних гормонів. Це надмірно активує синтез інсуліну β -клітинами підшлункової залози, приводячи до їх «виснаження» і пошкодження.

- Артеріальна гіпертензія, що призводить до порушення мікроциркуляції в підшлунковій залозі.

- Хронічний стрес, що супроводжується стійким підвищенням рівня в крові контрінсулярних гормонів.

Умовно виділяють два етапи патогенезу:

1. Гіперінсулінемічний етап. Споживання великої кількості їжі особами з ожирінням викликає збільшення секреції інсуліну (гіперінсулінемія). Ця реакція спрямована на активацію процесів депонування поживних речовин в жировій тканині в м'язах немає необхідності в дії інсуліну. Тому вони охороняють себе від надлишку цього гормону зменшенням кількості рецепторів на поверхні м'язових клітин. Розвивається явище інсулінорезистентності м'язової тканини - її чутливість до дії інсуліну знижується.

2. Гіпоінсулінемічний етап. Підвищене навантаження на інсулярний апарат може призводити до функціонального виснаження клітин. Цьому сприяють генетично обумовлені їх дефекти і надлишок в організмі контрінсулярних гормонів. Як наслідок, кількість інсуліну, який секретується, знижується і розвивається його відносна недостатність. При цьому дія інсуліну на жирову тканину зберігається (на жирових клітинах багато рецепторів до інсуліну), а на м'язову тканину зменшується внаслідок розвитку інсулінорезистентності.

Порушення обміну речовин при ЦД.

- *Порушення жирового обміну:*

1. Гіперліпацидемія (активація ліполізу). Збільшення в крові ЛПНЩ і ЛПДНЩ.

2. Кетонемія, кетонурія = кетоацидоз:

а) Надлишкова продукція кетонових тіл: активація ліполізу $\square\square$ ВЖК в крові $\square$ надходження в печінку $\square$ активація бета-окислення $\square\square\square$ Ацетил-КоА $\square$ збільшення синтезу кетонових тіл (ацетооцтової кислоти, бета-оксимасляної кислоти, ацетону),

б) Порушення утилізації кетонових тіл як джерела енергії в циклі Кребса.

3. Жирова інфільтрація печінки (збільшення надходження ВЖК в печінку, знижений синтез ліпопротеїдів і секреція їх в кров).

- *Порушення білкового обміну:*

1. Зниження синтезу білка (порушення трансмембранного транспорту амінокислот внаслідок дефіциту інсуліну, деградація полісом, порушення процесів трансляції) $\square$ гіперамінацидемія, амінацидурия.

2. Активація катаболізму білка $\square$ від'ємний азотистий баланс, гіперазотемія.

3. Зниження синтезу антитіл і резистентності організму до інфекції.

- *Порушення вуглеводного обміну:*

1. Гіперглікемія виникає внаслідок недостатності ефектів інсуліну і порушення утилізації глюкози клітинами.

2. Глюкозурія є, в основному, наслідком гіперглікемії.

3. Гіперлактатацидемія - розвивається внаслідок гальмування катаболізму лактату в циклі Кребса, порушення ресинтезу глікогену з лактату.

Гострі ускладнення ЦД – коми. Види:

Кетоацидотична	Гіперосмолярна	Лактатацидемічна
Високий вміст кетонових тіл, значна гіперглікемія	Дуже високий рівень глюкози в крові, значне збільшення осмотичного тиску в крові, незначний рівень кетонових тіл (так як рівня інсуліну вистачає для окиснення жирів)	Збільшений рівень молочної кислоти при незначному рівні глюкози та кетонових тіл в крові

Хронічні ускладнення ЦД:

Мікроангіопатії - патологічні зміни в судинах мікроциркуляторного русла.

Патогенез:

- Глікозилювання білків базальних мембран капілярів в умовах гіперглікемії.

- Потовщення і ущільнення судинної стінки під впливом надлишку сорбітола. У нормі в сорбітол трансформується не більше 1-2% внутрішньоклітинної глюкози, а при діабетичній гіперглікемії рівень конвертації збільшується в 8-10 разів за рахунок активації альдозоредуктази.

- Набухання, потовщення і дистрофія ендотелію судин.

- Зміна будови білків базальної мембрани судин і придбання ними антигенних властивостей, що веде до імуноопосередкованого пошкодження стінок мікросудин.

- Ішемія тканин, зумовлена зменшенням просвіту судин за рахунок зниження утворення NO і потовщення судинної стінки. Зазначені зміни ведуть до порушення транскapілярного обміну і формування мікротромбів.

Макроангіопатії - розвиток склеротичних змін в стінках артерій середнього і великого калібру. При ЦД рано з'являється і швидко прогресує атеросклероз судин.

Патогенез:

- Глікозилювання білків базальних мембран і інтерстиція стінок судин. Модифікація білкових молекул стимулює атерогенез.

- Накопичення сорбітолу в стінці артеріальних судин.

- Підвищення рівня атерогенних ЛПНЩ і зниження рівня антиатерогенних ЛПВЩ.
- Активація синтезу тромбоксану A_2 тромбоцитами, що потенціює вазоконстрикцію і адгезію тромбоцитів на стінках судин.
- Стимуляція проліферації гладких міоцитів артеріальних судин.
- Зазначені зміни ведуть до утворення, кальцифікації атеросклеротичних бляшок, тромбоутворення і оклюзії артерій, порушення кровопостачання тканин з розвитком інфарктів і гангрен.

Нейропатії

- Глікозилювання білків периферичних нервів.
- Утворення АТ до модифікованих білків з розвитком реакцій імунної аутоагресії.
- Активація в нейронах і шванновських клітинах трансформації глюкози в сорбітол.
- Зниження інтраневрального кровопостачання з розвитком хронічної ішемії і гіпоксії нервових структур. Основним фактором ішемізованих нервової тканини вважають дефіцит вазодилататора NO.
- Порушення синтезу мієліну і демієлінізація нервових волокон; уповільнення швидкості проведення нервових імпульсів.
- Зазначені зміни ведуть до *периферичної полінейропатії*, яка характеризується ураженням декількох нервових стовбурів і проявляються парестезією стоп, рідше - рук; втратою больової і вібраційної чутливості, частіше в дистальних відділах нижніх кінцівок; зниженням вираженості рефлексів, некрозом тканин стоп (синдром діабетичної стопи). *Вегетативна нейропатія* проявляється розладами шлунково-кишкового тракту (утрудненнями ковтання, запорами або діареєю), дистрофією сечового міхура (затримкою сечі), порушенням судинного тону (гіпотензія або неприємністю), розладами серцевої діяльності, порушеннями статевої функції (еректильною дисфункцією, зниженням лібідо і іншими розладами). *Радикулопатії* обумовлені змінами в корінцях спинного мозку. Вони характеризуються болями і підвищеною чутливістю по ходу одного або декількох спінальних нервів (зазвичай в області грудної клітини і живота).

Ретинопатії. Причини: мікроангіопатії в тканинах ока і гіпоксія тканин ока, особливо сітківки. Види і прояви:

- Непроліферативна ретинопатія - проявляється формуванням мікроаневризм артеріол і венул, мікрокрововиливи в сітківку ока і склоподібне тіло (що може викликати сліпоту), розвитком мікротромбів з оклюзією судин і утворенням набряку.
- Проліферативна ретинопатія характеризується новоутворенням судин мікроциркуляторного русла (стимульованого гіпоксією), що проростають в склоподібне тіло; формуванням рубців і відшаруванням сітківки в регіонах великих крововиливів.

Нефропатії. Діабетична нефропатія характеризується:

- потовщенням і ущільненням стінок артеріол клубочків;

- потовщенням базальних мембран клубочків і каналців з порушеннями процесів фільтрації, реабсорбції, секреції;
підвищенням артеріального тиску в результаті активації САС і РААС.

Тема 20. Патолофізіологія жирового обміну: етіологія та патогенез. Атеросклероз.

СУДИННА НЕДОСТАТНІСТЬ. АТЕРОСКЛЕРОЗ.

Судинна недостатність - патологічний стан, що характеризується розладами загального або місцевого кровообігу, основою яких є недостатність гемодинамічної функції кровоносних судин внаслідок порушень їх тонусу, прохідності, зменшення об'єму циркулюючої в них крові.

Залежно від поширеності проявів судинну недостатність поділяють на системну, провідним патогенетичним ланкою і основною ознакою якої являється патологічне зниження системного АТ, і регіонарну, яка виявляється місцевими розладами кровопостачання органів і тканин.

За темпами розвитку і перебігу судинну недостатність поділяють на гостру і хронічну.

Обов'язковим проявом системної гострої і хронічної судинної недостатності є артеріальна гіпотензія. При цьому гостра судинна недостатність характеризується швидким і вираженим падінням артеріального тиску - колапсом, який може мати прогресуючий характер, бути складовою частиною важких генералізованих порушень гемодинаміки при шоці або виражатися короткочасним, але глибоким порушенням кровопостачання органів і тканин, при якому перш за все випадає функція найбільш чутливою до ішемії кори головного мозку, що проявляється тимчасовою втратою свідомості - непритомністю.

ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

Гостра судинна недостатність - одна з найбільш часто зустрічаються форма так званої ургентної патології. Вона виникає при:

- > Важких загальних і черепно-мозкових травмах,
- > Крововтраті,
- > Різних хворобах серця,
- > Великих опіках,
- > Гострих отруєннях,
- > Важко протікають інфекційних захворюваннях,
- > Органічних ураженнях і функціональних розладах ЦНС.,
- > Гіперчутливості барорецепторів каротидного синуса,
- > Надниркової недостатності та ін.

Як гостра, так і хронічна системна судинна недостатність характеризується зменшенням об'ємної швидкості кровотоку і інтенсивності обміну речовин через мембрани капілярів у всіх органах і тканинах організму через зниження тиску крові в артеріальній системі і капілярах. Наслідком цього є гіпоксія, дефіцит енергозабезпечення та порушення метаболізму в клітинах різних органів, призводить до часткового або повного випадання їх функцій. Гемодинамічною основою гіпотензії може бути зниження серцевого

викиду (МОК), в тому числі внаслідок зменшення венозного повернення; зниження периферичного опору кровотоку (переважно на рівні прекапілярів), зменшення ОЦК або поєднання цих факторів.

При гострій судинній недостатності відповідно провідним значенням недостатності будь-якого з гемодинамічних механізмів формування кров'яного тиску можна виділити три варіанти колапсу - кардіогенний, ангіогенний і гіповолемічний. Останній розвивається внаслідок абсолютного зменшення ОЦК при крововтраті (складова частина проявом геморагічного шоку), плазмовтраті (при великих опіках), зневодненні організму.

Гіповолемічний колапс супроводжується компенсаторними реакціями центрального кровообігу (зниженням тону мозку і різкою гіпертонією периферичних артерій), підвищенні тону системних вен. Однак це не запобігає критичному зниженню венозного повернення при вертикальному положенні тіла, в результаті чого легко виникає ортостатична непритомність. Через значне зростання периферичного опору кровотоку, діастолічний АТ знижується повільніше систолічного, тому раніше всього відзначається падіння пульсового АТ.

В основі кардіогенного колапсу лежить різке зниження насосної функції серця з падінням МОК. Останнє спостерігається при раптовій значній брадикардії, наприклад при повній поперечній блокаді серця, при пароксизмальній тахікардії і пароксизмальних тріпотіннях або мерехтіння передсердь (див. Миготлива аритмія) з дуже високою частотою скорочень шлуночків серця або при їх фібриляції (так званий аритмогенного колапс); при значному зниженні скорочувальної функції серця у хворих з гострим інфарктом міокарда, міокардитом, а також при тампонаді серця.

Ангіогенний колапс найчастіше обумовлений патологічним збільшенням ємності венозного русла з частковою секвестрацією в ньому крові і зменшенням її венозного повернення до серця (при цьому в артеріальному руслі обсяг крові зменшується і розвиваються реакції централізації кровообігу, як при гіповолемічному колапсі), а в деяких випадках (наприклад, при інфекційно-токсичному колапсі) його розвитку сприяє і гостра системна артеріальна гіпотонія, яка веде до патологічного зниження периферичного опору до току.

Причиною збільшення ємності венозного русла можуть бути як органічне ураження стінок, так і функціональна гіпотонія вен внаслідок порушень регуляції судинного тону: ослаблення адренергічних, зокрема симпатикотонічних, впливів, переважання ваготонії, дисбалансу впливів на тонус гуморальних

вазоактивних факторів (наприклад, при гіпокапнічній непритомності). Порушення нервової регуляції, що призводять до судинної недостатності, можуть бути психогенними (так званою простою непритомністю), рефлекторними (найбільш характерно для синдрому гіперчутливості кардіогенного синуса); зумовленими інтоксикацією ЦНС (при отруєннях, інфекціях) лікарської блокадою адренергічних станів (при передозуванні гіпотензивних засобів) або пов'язаними з органічним

ураженням симпатичного відділу ЦНС (синдром Шая-Дрейджера). Без порушення регуляції судинного тонуусу короточасна функціональна судинна недостатність можлива в тих випадках, коли швидкість перерозподілу великої маси крові в венозному руслі перевищує швидкість розвитку адаптаційної тоничної реакції вен (так звана перерозподільна непритомність). Це спостерігається, наприклад, при раптовому розширенні вен черевної порожнини через різке зниження внутрішньочеревного тиску під час швидкої пункційної евакуації рідини при асциті, вставанні після тривалого перебування на корточках, коли гравітаційне перерозподіл крові прискорюється механізмом реактивної гіперемії. Ангіогенний колапс лежить в основі більшості гострих ортостатичних розладів кровообігу і нерідко супроводжується ортостатичною непритомністю. У патогенезі непритомності, що розвивається при гіпервентиляції, істотне значення має обумовлене гіпокапнією звуження мозкових артерій (замість їх компенсаторного розширення при падінні АТ).

Наведені гемодинамічні фактори патогенезу гострої судинної недостатності, навіть в разі її проявів у формі короточасного непритомності, зазвичай поєднуються. Так, у розвитку вазовагальної непритомності при синдромі гіперчутливості каротидного синуса беруть участь як вазодепресорного (через рефлекторну асимпатикотонію), так і кардіодепресорні (внаслідок рефлекторного збудження вагуса) механізми падіння артеріального тиску. Однак загальний ОЦК при короточасній гострій судинній недостатності, що виявляється тільки непритомністю, не зменшується (він лише перерозподіляється з артеріального русла у венозне). Більш тривала і виражена судинна недостатність, тобто колапс як самостійна форма її клінічних проявів, незалежно від його первинної гемодинамічної природи (геморагічний, кардіогенний, ангіогенний) і від того, супроводжується колапс непритомністю чи ні, характеризується неодмінною участю в його патогенезі гіповолемії, походження якої при судинній недостатності різної етіології. Так, при інфекційно-токсичному колапсі, що розвивається внаслідок гострої гіпотонії судин зазвичай на тлі критичного зниження температури тіла (див. Гарячки), в механізмі його розвитку з самого початку має значення гіповолемія, обумовлена втратою рідини і солей в зв'язку з рясним потовиділенням і надлишковою фільтрацією рідини з крові в тканини через підвищену проникності стінок капілярів. Останній механізм завжди бере участь в патогенезі гіповолемії при щогі будь-якої етіології, для якого характерні порушення функції клітинних мембран, в тому числі в капілярах. При цьому колапс становить лише частина проявів шоку, характеризується тотальною дезорганізацією регуляції вегетативних функцій на всіх рівнях. Відмінною рисою шоку є глибокі розлади мікроциркуляції у всіх органах і тканинах з блокадою клітинного дихання і різким порушенням клітинного метаболізму, для усунення яких відновлення АТ до нормальних значень саме по собі зазвичай буває недостатнім.

У патогенезі хронічної системної судинної недостатності беруть участь ті ж гемодинамічні порушення, що і при гострій, але формуються на основі постійно діючої причини - хронічного захворювання серця, судин або апарату їх регуляції (див. Артеріальна Гіпотензія). Одночасна участь гіповолемії, кардіо- та ангіогенних факторів в патогенезі хронічної системної судинної недостатності характерно для її розвитку при хворобі Аддісона.

Клінічна картина і діагноз

Об'єктивною і достатньою для обґрунтування діагнозу системної судинної недостатності ознакою є патологічне зниження артеріального тиску. Однак абсолютна величина АТ через виражені коливання індивідуальної норми не може бути оцінена як патологічна без урахування інших проявів судинної недостатності, особливо гострої, бо остання може розвинутися при величині АТ, яка визначається в межах формальної норми (наприклад, у осіб з вихідною артеріальною гіпертензією) і бути відсутнім при значеннях АТ нижче 100/60 мм рт.ст. (У осіб з так званою фізіологічною артеріальною гіпотензією). Тому діагноз гострої судинної недостатності встановлюють на підставі сукупності симптомів недостатності системної гемодинаміки, які можуть формувати клінічну картину непритомності, колапса або шока.

Хронічна системна судинна недостатність має свої особливості, які залежать від її етіології та патогенезу, проте виділяють і загальну для більшості її етіологічних форм сукупність симптомів. До них відносяться:

- > низкий АТ,
- > Загальна слабкість і швидко стомлюваність при навантаженні, нерідко мерзлякуватість,
- > Схильність до гіпотермії (якщо немає поточної хронічної інфекційної інтоксикації),
- > Ортостатична непритомність,
- > Тахікардія (за винятком судинної недостатності при хворобі Аддісона, синдром Шая-Дрейджера та інших захворюваннях, що супроводжуються брадикардією).
- > Малий пульс на променевих артеріях, особливо при вертикальному положенні тіла. Патогенетический діагноз уточнюють за допомогою дослідження величини серцевого викиду (в умовах поліклініки визначення її можливо методом реокардіографії) і середнього артеріального тиску (методом механокардіографії) для розрахунку загального периферичного опору кровотоку, проведення ортостатичних проб.

Зазвичай хронічну судинну недостатність встановлюють при вже відомому основному захворюванні, але в деяких випадках судинна недостатність виявляється при першому зверненні хворого до лікаря і її етіологічний діагноз вимагає цілеспрямованого обстеження хворого.

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Одним з найбільш поширених захворювань, що грає найважливішу роль в розвитку інших патологічних процесів, що вражають серцево-судинну систему є атеросклероз (від грец. Athere - кашка, sclerosis - ущільнення)

Атеросклероз - захворювання, що виникає в результаті первинної альтерації ендотелію судин, що вражає переважно артерії м'язового і м'язово-еластичного типу, в основі якого лежить запальний процес і порушення транспортної функції ліпопротеїнів, що виявляється імбібіцією судинної стінки ліпідами з подальшим розвитком навколо цих відкладень реактивних змін.

Тема 21. Загальна нозологія. Типові патологічні процеси.

Поточний контроль знань

Тема 22. Патолофізіологія екстремальних станів. Етіологія і патогенез шоків і колаптоїдних станів.

Визначення понять: екстремальні стани, шок, колапс, кома

Етіологія шоку

Види шоків

Загальні елементи патогенезу шоків станів

Порушення нейрон-ендокринної системи під час шоку

Гемодинамічні розлади при шоках – порушення системної гемодинаміки, порушення мікроциркуляції

Клітинні порушення при шоках. Поліорганна недостатність.

Патогенез гострого респіраторного дистрес синдрому дорослих.

Особливості розвитку різних видів шоку: гіповолемічного, кардіогенного, травматичного, Crashсиндрому, опікового шоку, анафілактичного, септичного.

Види колапсу – за етіологією, за патогенезом.

Патогенез колапсу.

Етіологія коматозних станів

Патогенез окремих видів ком: при механічних ураженнях мозку, метаболічних ком – діабетичних, печінкової, уремичної.

Шок— це генералізована форма гострої недостатності кровообігу, яка становить загрозу для життя і пов'язана з недостатнім споживанням кисню клітинами. Це стан, при якому серцево-судинна система не забезпечує тканини киснем у кількості, адекватній до їх потреб (але єдиною або домінуючою причиною зменшеного транспортування кисню не є дихальна недостатність чи анемія). В результаті виникає дизоксія на клітинному рівні (втрачається незалежність між утилізацією кисню та його надходженням), яка призводить до посилення анаеробного метаболізму і збільшення продукції лактату. Найчастіше супроводжується зниженням артеріального тиску (гіпотензією), який, однак, може бути в межах норми (та навіть підвищеним) у початковій фазі шоку (яку називають компенсованим шоком).

Причини та механізми розвитку

Шок розвивається в результаті одного з нижче перелічених механізмів або (частіше) внаслідок їх співіснування.

1. **Гіповолемічний шок** — зниження загального об'єму крові (абсолютна гіповолемія):

1) крововтрата (кровотеча, або масивна зовнішня або внутрішня кровотеча) — геморагічний шок;

2) зниження об'єму плазми внаслідок:

а) переходу плазми до розчавлених тканин (травми) або її втрати з поверхні шкіри (опіки, синдром Лайєлла, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит);

б) зниження об'єму позаклітинної рідини (стани зневоднення) — недостатнє споживання води (найчастіше у осіб похилого віку [з приводу порушень відчуття спраги] та осіб, які втратили здатність до самообслуговування) або надмірна втрата води та електролітів через ШКТ (діарея та блювання), нирки (осмотичний діурез при діабетичному кетоацидозі та гіперосмолярній некетоацидемічній гіперглікемії), поліурія та надмірне видалення натрію при дефіциті глюко- та мінералокортикоїдів, рідко — гіпоталамічний або нирковий нецукровий діабет), шкіру (лихоманка, гіпертермія);

в) втрати рідини до т. зв. третього простору — просвіту кишківника (паралітична або механічна непрохідність), рідше — серозних порожнин (перитонеальної — асцит);

г) збільшення проникності стінок судин при анафілактичному та септичному шоках.

2. **Перерозподільний (вазогенний) шок** — розширення кровоносних судин, яке супроводжується збільшенням об'єму судинного русла, зниженням судинного опору та порушенням розподілу кровотоку, які призводять до відносної гіповолемії (зниження ефективної волемії, тобто, наповнення кров'ю ділянок кровообігу, що моніторуються баро-, волюмо-, та хеморецепторами [практично це стосується артеріальної системи], при одночасному збільшенні об'єму крові у венозних та капілярних судинах; тоді, як правило, виникає гіперкінетичний тип кровообігу (збільшений серцевий викид), тоді як периферичний (тканинний) кровотік є зниженим:

1) *септичний шок* — сепсис (іноді виділяють токсичний шок — спричинений токсинами стафілококів або стрептококів);

2) *анафілактичний шок* — анафілаксія;

3) *нейрогенний шок* — ушкодження спинного мозку (спінальний шок); травми, інсульти та набряк головного мозку; ортостатична гіпотензія (довготривала); розширення судин у відповідь на біль («больовий шок»);

4) *шок, що зумовлений гормональними порушеннями* (крім розширення судин можливе порушення роботи серця та інші механізми) — гостра недостатність надниркових залоз, тиреотоксичний криз, гіпотиреоїдна кома.

3. **Кардіогенний шок** — порушення серцевої діяльності (як правило, в результаті гострого інфаркту міокарда, порушень ритму серця або дисфункції

клапанів), яке спричиняє зниження серцевого викиду (в результаті порушення скоротливості міокарду або серйозних порушень серцевого ритму).

4. Обструктивний шок — причини механічного характеру (перешкода в кровообігу в результаті обструкції судин або компресії серця і судин ззовні):

- 1) порушення наповнення лівого шлуночка внаслідок тампонади серця;
- 2) значне зменшення венозного повернення в результаті компресії венозної системи (напружений пневмоторакс, синдром абдомінальної компресії);
- 3) утруднення в наповненні шлуночків, зумовлене внутрішньосерцевими причинами (пухлини серця і тромби в камерах серця);
- 4) раптове підвищення опору в системі кровообігу (тромбоемболія легеневої артерії, гостра легенева гіпертензія при гострій дихальній недостатності)

Наслідки

1. **Компенсаторні реакції** (як правило, з часом відбувається їх вичерпання) — найважливіші це:

1) збудження симпатичної нервової системи та збільшення секреції адреналіну мозковою речовиною наднирників → тахікардія та централізація кровообігу (звуження прекапілярних та венозних судин шкіри, а потім м'язів, вісцерального та ниркового кровообігу → зниження кровотоку та наповнення венозних судин у цих ділянках → збереження кровотоку у найважливіших для життєдіяльності органах [серце та головний мозок]); при гіповолемії відновлення об'єму плазми шляхом просочування міжклітинної рідини до капілярів (внаслідок спазму прекапілярних судин та зниження внутрішньокапілярного гідростатичного тиску при незмінному онкотичному тиску); у частині випадків некардіогенного шоку збільшення скоротливості міокарда (а навіть збільшення об'єму викиду); гіпервентиляція; гіперглікемія;

2) стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та секреції вазопресину (АДГ) і ГК → призводить до централізації кровообігу та сприяє ретенції натрію та води в організмі;

3) збільшена екстракція кисню у відповідь на зниження його постачання → більша деоксигенація гемоглобіну → зниження насичення киснем гемоглобіну венозної крові (SvO₂).

2. Метаболічні та електролітні порушення внаслідок гіпоксії:

1) посилення анаеробного метаболізму та збільшення продукції лактату → метаболічний лактатний ацидоз;

2) перехід калію, фосфатів та деяких ферментів (ЛДГ, КФК, АСТ, АЛТ)

з клітин до позаклітинного простору, збільшення надходження натрію до клітин (внаслідок порушення синтезу АТФ) → можлива гіпонатріємія, гіперкаліємія та гіперфосфатемія.

3. Наслідки ішемії органів: поліорганна недостатність (гостре преренальне ушкодження нирок, порушення свідомості [в т. ч. кома] та інші неврологічні дефіцити, гостра дихальна недостатність, гостра печінкова недостатність, ДВЗ-синдром), кровотечі з ШКТ (внаслідок гострої геморагічної [ерозивної] гастропатії, стресових виразок шлунка та дванадцятипалої кишки або ішемічного коліту), паралітична кишкова непрохідність та проникнення мікроорганізмів з просвіту ШКТ до крові (може спричинити сепсис).

Симптоми органної гіпоперфузії:

1) шкіра — блідість, охолодження та пітливість (але при септичному шоці на початку шкіра, зазвичай, суха та тепла, а в станах зневоднення — суха та нееластична), сповільнення капілярного наповнення (після припинення натискання на ніготь збліднення зникає через >2 с), ціаноз, мармурова шкіра;

2) ЦНС — відчуття страху, неспокій, сплутаність свідомості, психомоторне збудження, сонливість, ступор, кома, вогнищевий неврологічний дефіцит;

3) нирок — олігурія або анурія та інші симптоми гострої недостатності;

4) м'язів — слабкість;

5) ШКТ — нудота, блювання, метеоризм, ослаблення або відсутність перистальтики, кровотеча;

6) печінки — жовтяниця є симптомом, що з'являється рідко і пізно, або вже після виведення із шоку;

7) дихальної системи — можливі різні порушення ритму дихання, на початку дихання може бути поверхневе та прискорене, потім сповільнене, залишкове або апное (при метаболічному ацидозі повільне і глибоке, також буває прискореним і глибоким — дихання Куссмауля); може виникати гостра дихальна недостатність з гіпоксемією (I типу) і/або гіперкапнією (II типу).

Симптоми, що пов'язані з причиною шоку: симптоми зневоднення, кровотечі, анафілаксії, інфекції (сепсису), хвороби серця або великих судин, тромбоемболії легеневої артерії, напруженого пневмотораксу, кишкової непрохідності та ін.

Не завжди наявні всі компоненти класичної тріади (гіпотензія, тахікардія, олігурія).

Травматичний шок (ТШ) характеризується гострофазовими взаємообумовленими розладами важливих функцій організму, що призводять до критичних розладів перфузії, гіпоксії, порушень функцій життєво важливих органів.

Серед постраждалих, які перебувають у тяжкому стані, клінічні ознаки ТШ спостерігаються у двох третин пацієнтів з летальністю до 40 % випадків.

Дослідження останніх років показують, що викликані механічною травмою порушення життєво важливих функцій носять пролонгований фазовий характер, мають специфічний патогенез, визначені клінічні форми і вже не вкладаються в рамки вчення про ТШ.

У клінічному перебігу травматичної хвороби виділяються наступні періоди:

- шоківий період - гостра реакція на травму (тривалість до 1-2 діб)
- період ранніх проявів - небезпека виникнення ранніх ускладнень (тривалість до 14 діб);
- період пізніх проявів - небезпека виникнення пізніх ускладнень (тривалість декілька тижнів);
- період остаточного одужання і реабілітації (тривалість від декількох тижнів до багатьох місяців і навіть років).

Таким чином, травматична хвороба - це життя організму від моменту травми до одужання або смерті. Вона характеризується наявністю викликаних травмою місцевих і загальних патологічних процесів, у межах яких травматичний шок розглядається як перший період травматичної хвороби.

Кома – це стан, що характеризується непритомністю, порушенням рефлекторної діяльності функцій життєво важливих органів і систем.

За причинами виникнення коматозні стани класифікуються:

- Коми при захворюваннях внутрішніх органів: печінкова, уремична, екламптична, гіпоксемічна, анемічна, голодна (аліментарно-дістрофічна).
- Коми неврологічні (церебральні): травматична, епілептична, апоплектична.
- Коми при захворюваннях ендокринних залоз: діабетична, гіпоглікемічна, наднирково-залозна (гіпокартикоїдна), тиреотоксична, гіпотиреоїдна.

- Коми інфекційного походження: малярійна, пневматична, септична, при гострих нейроінфекціях.
- Коми неінфекційного походження: алкогольна, наркотична.
- Коми внаслідок впливу фізичних факторів: холодова, теплова, електрична.

Оскільки головний мозок є найвищим центром регуляції функцій життєво важливих органів, його ураження веде до вираженого порушення їх функцій: погіршення дихання, кровообігу, розладу обмінних процесів.

Порушення функцій інших органів, що відбувається при дії екстремальних факторів (печінки, нирок, підшлункової залози) можуть також бути причиною розвитку коми.

Незважаючи на велику кількість причин, що призводять до розвитку коматозних станів, є ознаки, які схожі при всіх видах ком: непритомність, зміна рефлексів, судоми, порушення дихання, зниження артеріального тиску з порушенням пульсу, зменшення або відсутність (анурія) виділення сечі, порушення ковтання, водно-електролітного обміну, кислотно-основного стану, терморегуляції, приєднанням інфекцій з розвитком сепсису.

За глибиною або ступенем тяжкості коматозні стани поділяють так:

1. Легка кома – відсутність свідомості (непритомність); потерпілий не відповідає на запитання; захисні реакції (рогівкові, зіниць на світло, сухожилльні рефлексі) збережені, але можуть бути послаблені; життєво важливі функції (дихання, кровообіг) не порушені, але можуть бути послаблені.
2. Значна кома – відсутність свідомості (непритомність); захисні реакції послаблені, рефлексі майже не викликаються; порушені функції дихання, кровообігу, тазових органів, порушення ковтання.
3. Глибока кома – свідомість і захисні реакції, рефлексі відсутні, атонія м'язів, зниження температури тіла (гіпотермія), розширення зіниць, значні порушення дихання, кровообігу, функцій внутрішніх органів.
4. Термінальна кома – критичні розлади життєво важливих функцій, що потребує спеціальних заходів (реанімації) для підтримання життєдіяльності організму.

Колапс — загрозливий для життя людини стан, що характеризується

падінням кров'яного тиску та погіршенням кровопостачання життєво важливих органів. Проявляється різкою слабкістю, загостреними рисами обличчя, блідістю, похолоданням кінцівок. Виникає при інфекційних хворобах, отруєннях, великій крововтраті, передозуванні та ін.

Патогенез колапсу

Гостра судинна недостатність (ГСН) розвивається у випадках виникнення вираженої невідповідності між ємністю судинного русла та об'ємом циркулюючої крові. Одним з провідних факторів, що зумовлюють ГСН, є зменшення ОЦК (ангідремія при дегідратації найрізноманітнішого походження).

При гіповолемії різко зменшується наповнення кров'ю порожнини серця та аорти, падає систолічний об'єм серця та на цій основі спрацьовує захисний нервово-рефлекторний механізм у вигляді спазму артеріол та послаблення капілярного кровообігу (перш за все у м'язах, шкірі, внутрішніх органах). Це перша фаза шоку. У подальшому, при відсутності ефекту від такої захисної реакції, відбувається рефлекторне розширення артеріол та периферійна опірність току крові зменшується.

Значне наповнення кров'ю периферійний судин може посилитися парезом периферійних артеріол на ґрунті ураження вазомоторного центру токсинами бактеріального та іншого походження, токсичним ураженням судинних мембран та збільшенням їхньої проникності. В результаті порушення периферійної гемодинаміки страждає функція внутрішніх органів, діяльність ЦНС, погіршуються окисно-відновні процеси та обмін речовин, виникають гіпоксемія та гіпоксія, азотемія та ацидоз. У таких умовах пригнічується функція наднирників, на цьому ґрунті падає тонус

симпатичної нервової системи, погіршується периферійна гемодинаміка із-за додаткових вазодилатуючих неврогенних впливів.

Легка форма ГСН може розвиватися як наслідок гострого рефлекторного парезу судинного тонусу з тимчасовою анемією мозку та короткочасною втратою свідомості.

СТР - є поліетіопатогенетичним, динамічним фазовим процесом, в основі якого лежать нейрогуморальні й імунологічні зміни на фоні токсемії, плазмо-крововтрати, порушення життєво важливих функцій організму, у першу чергу гемодинаміки і функції нирок.

Патогенез СТР складається з таких головних чинників:

- 1) нейро-гуморального
- 2) токсемічного
- 3) плазмо- і крововтрати
- 4) імунологічного

За клінічними проявами СТР розрізняють три періоди:

1. Ранній період (період травматичного шоку) - спостерігається

протягом першої доби.

2. Проміжний (період ГНН) - спостерігається до 8-12 доби.

3. Пізній (період пізніх ускладнень або одужання) - триває більше місяця.

3. Формування професійних вмінь, навичок щодо тем які входять до складу змістового модуля (оволодіння навичками комунікації, клінічного огляду, визначення схеми лікування, проведення лабораторного дослідження тощо) оволодіння навичками:

Тема 16. порушення водно-сольового обміну: етіологія, патогенез. Дизгідрії, набряки.

1. У травмованого під час автомобільної аварії пацієнта спостерігається зменшення кількості води у позаклітинного просторі. Осмолярність плазми крові залишається в межах норми. Зробити висновок про вид порушення водно-електролітного обміну у динного хворого та його конкретну причину.

2. У робітника гарячого цеху пусля зміни спостерігається нестерпне відчуття спраги, підвищення температури тіла та короткочасне потьмарення свідомості. Наслідком яких порушень водно-електролітного обміну є симптомами, що спостерігаються? Пояснять етіологію та патогенез порушень. Які заходи профілактики треба вживати, щоб запобігти цим порушенням? Якщо справа буде вгамовуватися питтям води без солі, то до якого, в свою чергу, порушення водно-електролітного обміну це може призвести?

3. У хворого на ентерит, що супроводжувався значною діареєю , спостерігається зменшення кількості води в позаклітинному просторі, збільшення її в середині клітини та зниження осмолярності крові. Як називається таке порушення водно-електролітного обміну? Який його патогенез? Чи правильним буду призначення цьому хворому вливання 5% розчину глюкози?

4. У хворого з патологією нирок спостерігається значна протеїнурія та накопичення води переважно у міжклітинному просторі. Як називається таке порушення водно-електролітного обміну та який його патогенез у цього пацієнта?

5. У дитини внаслідок діареї виникло зневоднення організму. Буда призначена система з ізотонічних розчином натрі. Хлориду та дезоксикортикостероном. Через деякий час у дитини розвинулась слабкість. При цьому натрію у плазмі становив 180 ммоль/л, калію – 3.4 ммоль/л. Який механізм ускладнення, що виникло? Чи правильно була розроблена лікувальна тактика?

Відповіді:

1. Крововтрата, яка спровокувала просту гіповолемію.

2. У зв'язку з підвищенням потовиділенням виникли порушення водно-електролітного обміну у вигляді гіпоосмолярної гіпогідратаціїю
3. Зневоднювання. Ексикоз.
4. Позаклітинна гіпергідратація. Гіпопротеїнемія.

Тема 17. Патолофізіологія кислотно-лужного обміну: ацидоз, алкалоз

- Яка форма порушення кислотно-основного стану характерна для метаболічного ацидозу, що виник у хворого при гіпоксичному стані?

- A. Накопичення в організмі органічних кислот
- B. Накопичення в організмі лугів
- C. Порушення виділення CO_2
- D. Зниження вмісту вугільної кислоти
- E. Втрата кислих сполук

- Який метаболіт відіграє провідну роль у розвитку ацидозу при гіпоксичних станах?

- A. Молочна кислота
- B. Жирні кислоти
- C. Янтарна кислота
- D. Кетонів тіла
- E. Глутамінова кислота

- У хворого внаслідок вірусної інфекції, яка ускладнилася недостатністю печінки, різко погіршився стан. Який метаболіт, що включається в глюконеогенез, обумовлює метаболічний ацидоз?

- A. Молочна кислота
- B. Глутамінова кислота
- C. Жирні кислоти
- D. Кетонів тіла
- E. Діоксид вуглецю

- Яка з перелічених буферних систем є відкритою системою, що найбільш інформативно характеризує стан кислотно-основної рівноваги?

- A. Бікарбонатна
- B. Гемоглобінові
- C. Фосфатна
- D. Білкова
- E. Аміачна

- Для якого типу порушення кислотно-основного стану характерні такі показники: pH крові – 7,2, pCO_2 – 55 мм рт. ст., АВ – 15 ммоль/л, ВЕ (надлишок кислот) – „–”3,7?

- A. Ацидоз респіраторний декомпенсований
- B. Ацидоз метаболічний компенсований
- C. Алкалоз метаболічний декомпенсований
- D. Алкалоз респіраторний компенсований
- E. Ацидоз змішаний декомпенсований

- Який тип порушення виник у хворого, якщо рН крові – 7,4, рСО₂ – 49 мм рт. ст., АВ (актуальні бікарбонати) – 18 ммоль/л?

- А. Ацидоз респіраторний компенсований
- В. Ацидоз метаболічний компенсований
- С. Ацидоз метаболічний декомпенсований
- Д. Ацидоз респіраторний декомпенсований
- Е. Алкалоз метаболічний компенсований

-Для якого типу порушення кислотно-основного стану характерні такі показники: рН – 7,24, рСО₂ – 50 мм рт. ст., ВЕ (надлишок кислот) – „–”3,5?

- А. Ацидоз респіраторний декомпенсований
- В. Ацидоз метаболічний декомпенсований
- С. Ацидоз метаболічний компенсований
- Д. Алкалоз респіраторний декомпенсований
- Е. Алкалоз метаболічний компенсований

Тема 18. Патофізіологія енергетичного та білкового обміну. Етіологія та патогенез. Голодування.

1. У хворого встановлено збільшення (на 30%) основного обміну і поглинання радіоактивного йоду, а також збільшення щитоподібної залози. Температура тіла – 37С, частота скорочень серця 120 за 1хв. Кількість дихань – 28 за хв.. Яка причина та патогенез збільшення основного обміну?

2. У тварини, яка голодувала, спостерігається загальне збудження, підвищення основного обміну на 25%, дихальний коефіцієнт – 1, частота скорочень серця – 78 за 1 хв. Визначити період повного голодування та пояснити механізм підвищення основного обміну.

3. У тварини, яка голодувала, спостерігається загальне пригнічення, зниження основного обміну на 18%, маси тіла на 20%, гіперглікемія. Температура тіла 36.2С, частота скорочень серця – 68 за 1 хв., дихальний коефіцієнт – 0.7. Визначити період повного голодування та механізм основних його проявів.

Еталонні

відповіді:

- 1. Гіперфункція щитовидної залози
- 2. Перший період повного голодування
- 3. Другий період повного голодування.

Тема 19. Патофізіологія вуглеводного обміну: етіологія та патогенез.

Задача 1. Отримані лабораторні аналізи показали: загальні ліпіди – 12 г/л, вільні жирні кислоти – 1,01 ммоль/л, кетонові тіла – 0,98 ммоль/л, глюкоза – 3.5 ммоль/л, загальний білок 65 г/л, альбуміни – 32 г/л, креатинін – 0,07 ммоль/л, мочивина – 4 ммоль/л, тригліцериди – 65%, холестерин – 10%, фосфоліпіди – 15%, білок – 10%.

Дайте характеристику стану ліпідного обміну, встановіть стан інших видів обміну речовин, назвіть ймовірний механізм патології, відобразіть на схемі шляхи виникнення цих порушень.

Тема 20. Патофізіологія жирового обміну: етіологія та патогенез. Атеросклероз.

Задача 2. Отримані лабораторні аналізи показали: загальний білок – 60г/л, альбуміни – 28г/л, глобуліни – 32г/л, α -І-глобуліни – 5%, α -ІІ-глобуліни – 10%, β -глобуліни – 13%, γ -глобуліни – 29%, активність АЛТ – 40од., залишковий азот крові – 57 ммоль/л, азот мочивини – 44.3 ммоль/л, мочивина крові – 20.8 ммоль/л, кетонів тіла – 2.5 ммоль/л, загальний білірубін – 17.0 ммоль/л, прямий білірубін – 2 ммоль/л.

Оцініть показники білкового обміну, дайте заключення про характер розладів білкового обміну у вашого пацієнта.

Тема 21. Загальні порушення обміну речовин. Поточний контроль знань

Тема 22. Патофізіологія екстремальних станів. Етіологія і патогенез шоків і колаптоїдних станів.

У водія, який потрапив у ДТП, отримав травму та знаходиться у стані шоку, спостерігається зменшення добової кількості сечі до 300 мл. Який основний патогенетичний фактор цієї зміни діурезу?

(Падіння артеріального тиску)

4.Підбиття підсумків: тестування.

ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ

Змістовий модуль 4. Патофізіологія системи крові.

Практичне заняття № 23

Тема. Патофізіологія системи крові. Зміни загального об'єму.

Практичне заняття № 24

Тема.Патофізіологія системи крові. Крововтрата. Еритроцитози

Практичне заняття № 25

**Тема.Анемії: Етіологія та патогенез. Класифікація анемій.
Постгеморагічні анемії, етіологія, патогенез.**

Практичне заняття № 26

Тема.Гемолітичні анемії, етіологія, патогенез

Практичне заняття № 27

**Тема. В12 - фолієводефіцитні, залізодефіцитні анемії, етіологія,
патогенез.**

Практичне заняття № 28

**Тема.Лейкоцитози та лейкопенії: етіологія, патогенез. Картина
крові. Лейкемоїдні реакції.**

Практичне заняття № 29

Тема. Лейкози: етіологія, класифікація, патогенез. Картина крові.

Практичне заняття № 30

**Тема. Патофізіологія системи гемостазу: геморагічний синдром,
тромбоз та ДВЗ-синдром.**

Практичне заняття № 31

Тема. Патофізіологія системи крові. Поточний контроль знань

Мета: Опанування здобувачем вищої освіти знань і формування елементів професійних компетентностей в галузі медицина з підрозділу патофізіологія:

Тема 23. Патофізіологія системи крові. Зміни загального об'єму.

Тема 24.Крововтрата. Еритроцитози.

Тема 25. Класифікація анемій, постгеморагічні анемії, етіологія, патогенез.

Тема 26. Гемолітичні анемії

Тема 27. В12 - фолієводефіцитні, залізодефіцитні анемії, етіологія, патогенез

Тема 28. Лейкоцитози та лейкопенії: етіологія, патогенез. Картина крові. Лейкемоїдні реакції.

Тема 29.Лейкози: етіологія, класифікація, патогенез. Картина крові.

Тема 30. Патофізіологія системи гемостазу: геморагічний синдром, тромбоз та ДВЗ-синдром.

Тема 31. Перевірка засвоєння здобувачами отриманих знань та навичок.

Удосконалення навичок та компетентностей, набутих при вивченні

попередніх дисциплін.

Основні поняття:

Тема 23. Патофізіологія системи крові. Зміни загального об'єму.

Тема 24. Крововтрата. Еритроцитози.

Тема 25. Класифікація анемій, постгеморагічні анемії, етіологія, патогенез.

Тема 26. Гемолітичні анемії

Тема 27. В12 - фолієводефіцитні, залізодефіцитні анемії, етіологія, патогенез

Тема 28. Лейкоцитози та лейкопенії: етіологія, патогенез. Картина крові. Лейкемоїдні реакції.

Тема 29. Лейкози: етіологія, класифікація, патогенез. Картина крові.

Тема 30. Патофізіологія системи гемостазу: геморагічний синдром, тромбоз та ДВЗ-синдром.

Тема 31. Перевірка засвоєння здобувачами отриманих знань та навичок.

Обладнання: Мультимедійні презентації, таблиці.

План:

7. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).

8. Контроль опорного рівня знань:

Тема 23. Патофізіологія системи крові. Зміни загального об'єму.

Загальна характеристика патологічних процесів у системі крові
Зміни загального об'єму крові, види змін, характеристика. Ознаки. Крововтрата: етіологія, патогенез. Механізми компенсації.

Еритроцитози: визначення, етіологія і патогенез. Характеристика окремих видів. Фізіологічні та патологічні форми еритроцитів.

Етіологія і патогенез постгеморагічних анемій, види. Постгеморагічні анемії характеристика, картина крові. Клінічні ознаки, механізми компенсації.

Порушення об'єму циркулюючої крові (ОЦК). Порушення об'єму крові проявляються у вигляді *гіповолемії* або *гіперволемії* - зменшення або збільшення обсягу крові в порівнянні з нормою (*нормоволемією*). Гіпо- та гіперволемію поділяють на *просту* (зберігається нормальне співвідношення плазми і клітин крові), *поліцитемічну* (переважають клітини крові) і *олігоцитемічну* (переважає плазма).

До порушень об'єму крові відносять також і зміни об'ємного співвідношення між клітинними елементами і плазмою при нормальному загальному обсязі крові – оліго- і поліцитемічна нормоволемія (гемодилуція і гемоконцентрація). Показником об'ємного співвідношення є **гематокрит**, який визначає вміст клітинних елементів (переважно еритроцитів) в загальному обсязі крові (в нормі 0,36-0,48, або 36-48%).

Гіповолемія проста - зменшення ОЦК без зміни гематокриту. Виникає відразу після гострої крововтрати і зберігається до тих пір, поки рідина не перейде з тканини в кров.

Гіповолемія олігоцитемічна - зменшення ОЦК з переважним зменшенням в ній клітин - еритроцитів. Спостерігається при гострій крововтраті в тих випадках, коли надходження крові і тканинної рідини в кровоносне русло не компенсує об'єм і особливо склад крові.

Гіповолемія поліцитемічна - зменшення ОЦК внаслідок зменшення обсягу плазми при відносному збільшенні вмісту еритроцитів. Розвивається при зневодненні організму (пронос, блювота, посилене потовиділення, гіпервентиляція), шоці (вихід рідини в тканини в результаті підвищення проникності стінки судин).

Гіперволемія проста - збільшення ОЦК при збереженні нормального співвідношення між еритроцитами і плазмою. Виникає відразу ж після переливання великої кількості крові. Однак незабаром рідина залишає кровоносне русло, а еритроцити залишаються, що веде до згущення крові. Проста гіперволемія при посиленій фізичній праці обумовлена надходженням в загальний кровотік крові з депо.

Гіперволемія олігоцитемічна - збільшення ОЦК за рахунок плазми. Розвивається при затримці води в організмі в зв'язку з захворюванням нирок, при введенні кровозамінників. Її можна моделювати в експерименті шляхом внутрішньовенного введення тваринам ізотонічного розчину натрію хлориду.

Гіперволемія поліцитемічна - збільшення ОЦК за рахунок зростання кількості еритроцитів. Спостерігається при зниженні атмосферного тиску, а також при різних захворюваннях, пов'язаних з гіпоксією (порок серця, емфізема), і розглядається як компенсаторне явище. Однак при хворобі Вакеза вона є наслідком пухлинного розростання клітин еритроцитарного ряду кісткового мозку.

Олігоцитемічна нормоволемія виникає при анемії внаслідок крововтрати (обсяг крові нормалізувався за рахунок тканинної рідини, а кількість еритроцитів ще не відновилась), гемолізу еритроцитів, порушення гемопоєзу.

Поліцитемічна нормоволемія спостерігається при переливанні невеликих кількостей еритроцитарної маси.

Тема 24. Патолофізіологія системи крові. Крововтрата. Еритроцитози

Крововтрата - це патологічний процес, що виникає внаслідок кровотечі і характеризується складним комплексом патологічних порушень і компенсаторних реакцій, спрямованих проти зменшення ОЦК і гіпоксії, обумовленої зниженням дихальної функції крові.

До етіологічних чинників, що викликають кровотечу, відносяться:

- 1) порушення цілісності судин при пораненні або ураженні патологічним процесом (атеросклероз, пухлина, туберкульоз);
- 2) підвищення проникності судинної стінки (гостра променева хвороба);
- 3) зниження згортання крові (геморагічний діатез).

Стадії патогенезу гострої крововтрати:

I. Початкова стадія. Характеризується зменшенням ОЦК – проста гіповолемія, зниженням артеріального тиску, гіпоксією переважно циркуляторного типу.

II. Компенсаторна стадія. Обумовлена включенням комплексу захисно-компенсаторних реакцій, спрямованих на ліквідацію наслідків втрати крові.

III. Термінальна стадія. Характеризується наростанням патологічних змін в організмі аж до смертельного результату. Розвивається при недостатності компенсаторних реакцій.

Захисно-компенсаторні реакції при крововтраті:

I. Зменшення обсягу судинного русла:

- 1) спазм артеріол шкіри, м'язів, органів травної системи;
- 2) відкриття артеріовенозних анастомозів зазначених органів і тканин в результаті спазму прекапілярних сфінктерів;
- 3) венoконстрикція (скорочення гладких м'язів вен), що збільшує надходження крові до серця і зменшує ємність венозного відділу кровообігу.

Патогенез відповідних змін:

а) зниження артеріального тиску → порушення барорецепторів → активація симпатoadреналової системи → дія катехамінів на а-адренорецептори гладких м'язів артерій, артеріол, прекапілярних сфінктерів і вен;

б) зменшення об'єму циркулюючої крові і артеріального тиску: збудження волюмо- і барорецепторів → активація нейросекреторних клітин гіпоталамуса, які продукують вазопресин → дія цього гормону на V₁-рецептори гладких м'язів судин з подальшою вазoконстрикцією;

в) зменшення об'єму циркулюючої крові і активація симпатoadреналової системи: виділення клітинами юкстагломерулярного апарату нирок реніну → активація ренін-ангіотензинової системи з утворенням ангіотензину II → спазм гладких м'язів кровоносних судин.

II. Збільшення ОЦК:

1) перехід тканинної рідини і кровоносні судини. В результаті зменшення ОЦК зменшується гідростатичний тиск в капілярах, що призводить до зменшення фільтрації води в артеріальній частині капілярів і збільшення реабсорбції рідини в венозній;

2) посилення реабсорбції води і іонів натрію в нирках:

а) дія вазопресину на рецептори епітелію дистальних звивистих каналців і збірних трубок нирок, в результаті чого збільшується факультативна реабсорбція води;

б) активація ренін-ангіотензинової системи з подальшим виділенням альдостерону, який підвищує реабсорбцію натрію в дистальних звивистих каналцях;

в) активація симпатoadреналової системи, що приводить до перерозподілу кровотоку між судинами кортикальних і юкстамедулярних нефронів, в результаті чого зростає площа і інтенсивність каналцевої реабсорбції води і натрію.

3) вихід крові з депо в кровоносне русло - активація симпатoadреналової системи і дія катехоламінів на судини печінки, селезінки, підшкірної жирової клітковини.

III. Відновлення складу периферичної крові при крововтраті: розвивається внаслідок гіпоксії нирок, результатом якої є утворення і надходження в кров великої кількості ниркових еритропоєтинів, які стимулюючи еритропоез, збільшують надходження молодих регенераторних форм еритроцитів в периферичну кров.

Патологічні зміни при крововтраті:

1. порушення системної гемодинаміки (зменшення ОЦК, зниження артеріального тиску) і місцевого кровообігу (мікроциркуляції) аж до розвитку шоку.

2. Розвиток гострої постгеморагічної анемії.

3. Розвиток гіпоксії, спочатку циркуляторного, а потім гемічного типу.

4. Розвиток метаболічного ацидозу за рахунок надходження в кров молочної кислоти в зв'язку з виникненням гіпоксії.

5. порушення екскреторної функції нирок: зниження інтенсивності фільтрації і розвиток явищ гострої ниркової недостатності: оліго- і анурія, інтоксикація (азотемія).

Геморагічний шок - це шок, що виникає в результаті різкої гострої крововтрати. Провідним механізмом його розвитку є зменшення ОЦК, що викликає зниження артеріального тиску, порушення мікроциркуляції, розлади кровопостачання життєво важливих органів (головного мозку, серця, нирок). Наслідком цього є розвиток гіпоксії, ацидозу та інтоксикації, що ускладнює перебіг шоку, створює «зачаровані кола» в його патогенезі та в кінцевому підсумку веде до смерті.

Порушення системи еритроцитів. У нормі кількість еритроцитів у чоловіків дорівнює $4 \cdot 10^{12}$ - $5 \cdot 10^{12}$ /л, у жінок — $3,5 \cdot 10^{12}$ - $4,5 \cdot 10^{12}$ /л. Концентрація гемоглобіну (Hb) у чоловіків становить 130-160 г/л, у жінок - 120-140 г/л.

В умовах патології можливі два види змін кількості еритроцитів і Hb в периферичній крові:

1) еритроцитоз - збільшення вмісту еритроцитів і гемоглобіну;

2) анемія - зменшення їх кількості.

Кількісні зміни еритроцитів можуть бути обумовлені:

а) порушенням співвідношення між їх утворенням і руйнуванням;

б) втратою еритроцитів при порушенні цілісності судин (крововтрата);

в) перерозподілом еритроцитів.

Якісні зміни еритроцитів:

1) поява їх регенераторних форм (порушення дозрівання еритроцитів в червоному кістковому мозку або збільшення проникності кістково бар'єру, в результаті чого збільшується надходження в кров незрілих клітин з низьким вмістом гемоглобіну):

а) *ретикулоцити* (Rt) – у нормі їх зміст в крові становить 0,2-2%. При посиленій регенерації клітин червоного паростка крові їх кількість може

зростати до 50%;

б) *поліхроматофіли* є без'ядерними клітинами, цитоплазма яких проявляє властивість сприймати як кислотні, так і основні барвники, вони відрізняються від зрілих еритроцитів синюшним відтінком свого забарвлення, разом з ретикулоцитами є безпосередніми попередниками еритроцитів;

в) *нормобласти* - ядерні попередники еритроцитів, у нормі в периферичній крові відсутні, містяться тільки в червоному кістковому мозку. При посиленій регенерації клітин еритроїдного ряду можуть з'являтися в крові ацидофільні і поліхроматофільні, рідше базофільні нормобласти. Іноді, при гіперрегенеративних анеміях, в крові можна виявити еритробласти (попередники нормобластів).

2) дегенеративні зміни еритроцитів (придбані і спадкові порушення обміну речовин, складу і структури еритроцитів, в тому числі синтезу гемоглобіну). Такі зміни характеризуються такими явищами:

а) *анізоцитоз* - зміна величини еритроцитів. Можлива поява макроцитів - еритроцитів з діаметром понад 8 мкм і мікроцитів - клітин, діаметр яких менше 6,5 мкм (середній діаметр нормального еритроцита близько 7,2 мкм);

б) *пойкілоцитоз* - зміна форми еритроцитів. В нормі еритроцити мають форму двояковогнутих дисків. В умовах патології можуть з'являтися грушоподібні, витягнуті, серповидні, овальні еритроцити, а також еритроцити сферичної форми;

в) *зміна забарвлення еритроцитів*, що залежить від змісту в них Нв. Еритроцити, інтенсивно забарвлені, називають гіперхромними, з блідим забарвленням - гіпохромними. Еритроцити, у яких забарвлена в вигляді кільця тільки периферична частина, де знаходиться гемоглобін, а в центрі є незабарвлене просвітлення, називають анулоцитами. У разі виражених відмінностей в забарвленні еритроцитів говорять про анізохромію;

г) *наявність патологічних включень*: тільця Жоллі - утворення розміром 1-2 мкм, які є залишками ядерної субстанції; кільця Кебота - залишки ядерної оболонки, що мають форму кільця або вісімки; базофільна зернистість - залишки базофільної речовини цитоплазми, що свідчать про токсичне ураження червоного кісткового мозку.

3) поява клітин патологічної регенерації (зміна типу кровотворення з еритробластичного на мегалобластичний, коли в кістковому мозку і крові з'являються мегалобласти і мегалоцити. Поява зазначених клітин в червоному кістковому мозку і крові характерно для В₁₂-фолієводефіцитної анемії.

Еритроцитоз - це збільшення в крові кількості еритроцитів понад $6 \cdot 10^{12}/л$ і концентрації гемоглобіну понад 170 г/л.

Абсолютний еритроцитоз - це підвищення вмісту еритроцитів і гемоглобіну в одиниці об'єму крові внаслідок посилення еритропоезу.

1. *Набутий абсолютний еритроцитоз* виникає в результаті збільшення продукції еритропоетину переважно в нирках внаслідок гіпоксії та ішемії, продукції еритропоетинів деякими пухлинами (гіпернефрома, рак печінки та ін.).

Крім того, абсолютний еритроцитоз розвивається при справжній поліцитемії (хворобі Вакеза), яка є різновидом хронічного лейкозу.

2. *Спадковий абсолютний еритроцитоз* - генетично обумовлений дефект глобіну в молекулі гемоглобіну або дефіцит в еритроцитах 2,3-дифосфогліцерата, що є регулятором оксигенації і дезоксигенації гемоглобіну. При цьому підвищується спорідненість гемоглобіну до кисню і зменшується його віддача тканинам. Розвивається гіпоксія, стимулюється продукція еритропоетинів, під впливом яких посилюється еритропоез.

Відносний еритроцитоз - це збільшення вмісту еритроцитів і гемоглобіну в одиниці об'єму крові внаслідок зменшення обсягу плазми. Його розвиток пов'язаний з дією факторів, які зумовлюють зневоднення організму або перерозподілення крові, що викликає поліцитемічну гіповолемію (наприклад, шок, опіки).

Тема 25. Анемії: Етіологія та патогенез. Класифікація анемій. Постгеморагічні анемії, етіологія, патогенез.

Загальна характеристика патологічних процесів у системі крові

Етіологія і патогенез вищезазначених анемій, види. Вищезазначені анемії характеристика, картина крові. Клінічні ознаки, механізми компенсації щодо вищезазначених анемій. Сучасне уявлення про етіологію і патогенез вищезазначених анемій. **Анемія** - це гематологічний синдром або самостійне захворювання, що характеризується зменшенням кількості еритроцитів і (або) вмісту гемоглобіну в одиниці об'єму крові, а також якісними змінами еритроцитів.

Класифікація анемій:

I. За етіологією:

- 1) спадкові (наприклад, таласемія);
- 2) придбані (наприклад, хронічна постгеморагічна анемія).

II. За патогенезом:

- 1) постгеморагічні анемії (наприклад, анемія після гострої крововтрати);
- 2) гемолітичні анемії (наприклад, серповидноклітинна анемія);
- 3) анемії, зумовлені порушеннями еритропоезу (наприклад, залізодефіцитна).

III. За регенеративною здатністю червоного кісткового мозку:

- 1) регенераторні (Rt до 3 %, наприклад, гостра постгеморагічна анемія);
- 2) гіперрегенераторні ($Rt > 3$ %, наприклад, придбана гемолітична анемія);
- 3) гіпорегенераторні ($Rt < 0,2$ %, наприклад, залізодефіцитна анемія);
- 4) арегенераторні (Rt 0 %, наприклад, апластична анемія).

IV. За колірним показником (КП):

- 1) нормохромні (цей варіант анемії свідчить про пропорційне, рівномірне зниженні Hb і еритроцитів в одиниці об'єму крові, $KP = 0,85-1,05$; наприклад, гостра постгеморагічна анемія в перші кілька діб після крововтрати);

- 2) гіпохромні (цей вид анемії свідчить про те, що кількість Hb знижена більше, ніж кількість еритроцитів, $KP < 0,85$; наприклад, залізодефіцитна анемія);

3) гіперхромні (цей вид анемії зустрічається в тих випадках, коли загальна кількість еритроцитів знижена в більшій мірі, ніж загальна кількість Нб, КП > 1,05; наприклад, В₁₂-фолієводефіцитна анемія).

V. За типом кровотворення:

1) анемії з еритробластичним типом кровотворення (наприклад, залозодефіцитна анемія);

2) анемії з мегалобластичним типом кровотворення (наприклад, В₁₂-фолієводефіцитна анемія).

VI. За розміром еритроцитів:

1) нормоцитарні ($\approx 7,1 - 7,9$ мкм);

2) макроцитарні ($> 7,9$ мкм);

3) мікроцитарні ($< 7,1$ мкм);

4) мегалоцитарні (> 12 мкм).

VII. За клінічним перебігом:

1) гострі (наприклад, анемія після гемотрансфузійного шоку);

2) хронічні (наприклад, гіпопластична анемія).

VIII. За ступенем тяжкості:

1) легкого ступеню (Нб 120-90 г/л, ер. – не нижче $3,0 \cdot 10^{12}/л$);

2) середнього ступеню (Нб 90-70 г/л, ер. – не нижче $2,5 \cdot 10^{12}/л$);

3) важкого ступеню (Нб < 70 г/л, ер. – нижче $2,5 \cdot 10^{12}/л$).

Постгеморагічні анемії можуть бути гострими і хронічними.

Гостра постгеморагічна анемія виникає після одномоментної, швидкої, масивної крововтрати. Така ситуація виникає при пораненні великих судин, кровотечах з внутрішніх органів.

Стадії гострої постгеморагічної анемії:

1) У перший час після гострої крововтрати в крові спостерігається приблизно однакове зменшення кількості еритроцитів і гемоглобіну, колірний показник (КП) в межах норми (нормохромна анемія).

2) Через 2-3 дні після крововтрати кількість еритроцитів трохи зменшується за рахунок надходження тканинної рідини в судини (відносна еритропенія) і руйнування еритроцитів в клітинах системи мононуклеарних фагоцитів (абсолютна еритропенія).

3) На 4-5 день посилюється еритропоез за рахунок зростання при гіпоксії вироблення еритропоетину. У крові збільшується кількість поліхроматофільних еритроцитів, ретикулоцитів, з'являються нормобласти (регенераторна анемія), ЦП знижується (гіпохромна анемія), тому що ускорена регенерація випереджає дозрівання клітин, які не встигають втрачати ознаки своєї незрілості (ядро, гранули) і насичуватися Нб. Крім того гостра крововтрата призведе до дефіциту заліза і зниження синтезу гема.

Хронічні постгеморагічні анемії виникають при невеликих за обсягом, але частих і тривалих кровотечах (при виразковій хворобі шлунка, геморої, гіперполіменореї і т.д.), при порушенні гемостазу (геморагічний діатез). *Картина крові:* сильна гіпохромія еритроцитів, яка свідчить про різке зниження синтезу Нб через дефіцит заліза, мікроцитоз, гіпорегенераторна.

Тема 26. Гемолітичні анемії, етіологія, патогенез

Гемолітичні анемії - характеризуються переважанням процесів руйнування еритроцитів над процесом їх утворення. Посилення розпаду еритроцитів може бути обумовлено придбаними або спадковими змінами метаболізму і структури мембрани, строми еритроцитів або молекул Нb; шкідливою дією фізичних, хімічних, біологічних гемолітичних факторів на мембрану еритроцитів; уповільненням руху еритроцитів в міжсинусових просторах селезінки, що сприяє їх руйнуванню макрофагоцитами; посиленням активності макрофагоцитів.

Види гемолізу:

- **внутрішньосудинний гемоліз** виникає в кровоносних судинах під дією факторів, що ушкоджують еритроцити: а) фактори фізичної природи (механічна травма, іонізуюча радіація, ультразвук, температура); б) хімічні агенти (гемолітичні отрути); в) біологічні чинники (збудники інфекційних захворювань, токсини, ферменти); г) імунні чинники (антитіла).

Механізми внутрішньосудинного гемолізу.

I. Механічний гемоліз. Виникає внаслідок механічного руйнування мембран еритроцитів, наприклад, при роздавлюванні еритроцитів у судинах стопи (маршовий гемоліз).

II. Осмотичний гемоліз. Виникає тоді, коли осмотичний тиск всередині еритроцита більше, ніж осмотичний тиск плазми крові. В цьому випадку вода за законами осмосу надходить в еритроцит, обсяг його зростає, і в кінцевому підсумку відбувається розрив мембрани.

III. Окислювальний гемоліз. Розвивається внаслідок вільнорадикального окислення ліпідів і білків плазматичної мембрани еритроцитів. Результатом цього є збільшення проникності еритроцитарної мембрани, що в подальшому веде до реалізації осмотичного механізму гемолізу.

IV. Детергентний гемоліз. Пов'язаний з розчиненням ліпідних компонентів мембрани еритроцитів речовинами-детергентами. Цей вид гемолізу викликають жовчні кислоти (холемічного синдром), жиророзчинні хімічні агенти, деякі токсини бактерій.

V. Комплементзалежний гемоліз, обумовлений руйнуванням мембрани еритроцитів активним комплексом. Цей механізм лежить в основі імунного гемолізу.

- **внутрішньоклітинний гемоліз** розвивається внаслідок поглинання і перетравлення еритроцитів макрофагами. Причини:

а) поява дефектних еритроцитів. Зменшення пластичності еритроцитів, здатності їх до деформації;

б) поява на поверхні еритроцитів хімічних груп, здатних специфічно взаємодіяти з рецепторами макрофагів. Такі групи виявляються при старінні еритроцитів, а також при фіксації на їх поверхні антитіл;

в) гіперспленізм - збільшення фагоцитарної активності макрофагів селезінки.

Гемолітичні анемії:

● *Спадкові:*

1. **Мембранопатії:** порушення структури оболонки зі зміною форми (спадковий мікросфероцитоз або анемія Мінковського-Шоффара, спадковий овалоцитоз). Тип успадкування - аутосомно-домінантний. Спадковий дефект мембранних білків еритроцитів - спектрину та анкерину. Внаслідок цього значно збільшується проникність еритроцитарної мембрани для іонів натрію, в результаті чого еритроцити набувають сферичної форми. Сфероцити. втрачають свою здатність до деформації і тому не можуть проходити через вузькі межендотеліальні щілини венозних синусів селезінки і на тривалий час затримуються в ній. Макрофаги селезінки фрагментують частину мембрани еритроцитів і перетворюють їх в мікросфероцити. При наступних проходженнях мікросфероцитів через селезінку макрофаги повністю фагоцитують змінені еритроцити - відбувається внутрішньоклітинний гемоліз.

2. **Ферментопатії:** дефіцит ферментів пентозо-фосфатного циклу, гліколізу, утилізації АТФ та ферментів циклу глутатіона (глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназодефіцитна анемія).

3. Гемоглобінопатії:

а) спадковий дефект синтезу ланцюгів молекул глобіну (α - і β -таласемія). Таласемії є спадково зумовленими гемолітичними анеміями з внутрішньоклітинним гемолізом. Якщо порушується синтез α -ланцюгів, то розвивається α -таласемія. При цьому не утворюється HbA1, HbA2 і HbF, а з'являються патологічні форми гемоглобіну: у дорослих - HbH, а у новонароджених - HbBart, які нестабільні, тому легко випадають в осад, внаслідок чого еритроцити набувають форму мішеней. Змінені еритроцити фагоцитуються макрофагами - розвивається внутрішньоклітинний гемоліз.

При β -таласемії (хвороба Кулі) порушений синтез β -ланцюгів молекул гемоглобіну. Тому HbA1 відсутній, компенсаторно збільшується утворення HbA2. У новонароджених синтез HbF не порушений.

б) спадковий дефект первинної структури глобіну (серповидноклітинна анемія). Сутність дефекту полягає в тому, що в β -ланцюзі молекули гемоглобіну в 6-му положенні від N-кінця глутамінова кислота заміщена на валін. Це призводить до появи патологічної форми гемоглобіну - HbS. На відміну від звичайних форм гемоглобіну, HbS у відновленому стані зменшує свою розчинність, що призводить до випадання його в осад з утворенням кристалів, що деформують еритроцити. Як наслідок, еритроцити не проходять через вузькі капіляри і межендотеліальний простір венозних синусів селезінки і інтенсивно фагоцитуються макрофагами (внутрішньоклітинний гемоліз).

Картина крові при спадкових гемолітичних анеміях: відзначається посилена регенерація еритроцитарного паростка, але еритропоез часто може бути не ефективним (коли в кістковому мозку руйнуються ядерні форми еритроцитів). В мазку крові, поряд з регенеративними формами (високий ретикулоцитоз, поліхроматофілія, поодинокі ядерні форми еритроцитів), знаходяться дегенеративно змінені клітини (наприклад, мікросфероцити при хворобі Мінковського-Шоффара).

● Придбані:

а) **токсична** (гемолітичні отрути: сполуки миш'яку, свинцю; токсини

збудників інфекцій: гемолітичний стрептокок, анаеробний малярійний плазмодій, зміїна, бджолина отрута);

б) **імунна** (переливання несумісної крові, Rh-несумісність матері і плоду; утворення аутоантитіл проти власних еритроцитів при зміні їх антигенних властивостей під впливом ліків, вірусів).

Гемолітична хвороба новонароджених - це хвороба, яка виникає в результаті гемолізу еритроцитів плоду і новонародженого, викликаного антитілами матері. Найбільш часто зустрічаються два варіанти гемолітичної хвороби новонароджених: резус-конфлікт і АВО-конфлікт.

Резус-конфлікт. Розвивається в разі вагітності Rh⁻-матері Rh⁺-плодом (найчастіше при повторній вагітності). Спочатку виникає імунізація матері Rh⁺-еритроцитами плода, які можуть потрапляти в організм матері під час пологів або при дефектах плаценти. У відповідь на надходження Rh⁺-еритроцитів в організмі матері синтезуються антитіла проти D-антигену. Ці антитіла (IgG) здатні проникати через плаценту в організм плоду і викликати гемоліз його еритроцитів.

АВО-конфлікт. Найчастіше виникає в ситуаціях, коли мати має групу крові 0 (I), а плід - А (II) або В (III). Нормальні ізоаглютиніни в системі АВО належать до класу IgM. Ці антитіла не проникають через плаценту і тому не може бути причиною АВО-конфлікту. Однак у 10% здорових людей, які мають групу крові 0 (I), є антитіла проти аглютиногенів А і В, представлені IgG. Наявність цих антитіл не залежить від попередньої імунізації. Аглютиніни IgG проникають через плаценту і можуть викликати гемоліз еритроцитів плода з групами крові А (II), В (III). Серед дітей-первістків гемолітична анемія як результат АВО-конфлікту буває з такою ж частотою, як і у дітей, народжених після других, третіх і наступних пологів, на відміну від резус-конфлікту, де частота гемолітичної анемії збільшується зі збільшенням кількості пологів.

в) **механічна** (механічне пошкодження еритроцитів при протезуванні судин, клапанів);

г) **придбані мембранопатії** - це гемолітичні анемії, які виникають внаслідок придбаних в процесі індивідуального розвитку дефектів мембран еритроцитів, наприклад, пароксизмальна нічна гемоглобінурія. Це захворювання виникає в результаті соматичної мутації кровотворних клітин, внаслідок чого з'являються аномальні популяції еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів з дефектами мембрани, які пов'язані зі зміною співвідношення жирних кислот, що входять до складу їх фосфоліпідів (зменшується вміст ненасичених і збільшується - насичених жирних кислот). Еритроцити аномальної популяції набувають здатність фіксувати комплемент, що є передумовою комплементзалежного гемолізу. Зменшення рН середовища є чинником, що провокує внутрішньосудинний гемоліз. Цим пояснюється той факт, що руйнування еритроцитів розвивається найчастіше вночі (в нічний час рН крові дещо зменшується).

Картина крові при придбаних гемолітичних анеміях: по типу кровотворення - нормобластичні, по регенераторній здатності кісткового

мозку - гіперрегенераторні, по КП - нормохромні. Ступінь зменшення кількості еритроцитів і гемоглобіну залежить від інтенсивності гемолізу. В мазку крові виявляють клітини фізіологічної регенерації і дегенеративно змінені еритроцити (пойкілоцитоз, анізоцитоз). Поява великої кількості еритробластів і нормобластів характерно для гемолітичної хвороби новонароджених.

Клінічні ознаки і синдроми при гемолітичних анеміях:

1. Гіпоксія. Обумовлена анемією і проявляється різкою слабкістю, неприємними відчуттями в області серця, серцебиттям, задишкою.
2. Гемолітична жовтяниця.
3. Посилене утворення жовчних каменів, особливо білірубінових. Пояснюється значним збільшенням вмісту білірубіну в жовчі і збільшенням її в'язкості.
4. Гемоглобінурія. Якщо немає можливості зв'язати весь гемоглобін, який звільняється зі зруйнованих еритроцитів, з білком плазми крові гаптоглобіном, то некон'югований гемоглобін проходить через нирковий фільтр і з'являється в сечі.
5. Спленомегалія - збільшення селезінки. Характерно для внутрішньоклітинного механізму гемолізу еритроцитів. В основі цього явища лежить підвищення функціональної активності макрофагів, що викликає інтенсивну їх проліферацію. Спленомегалія часто супроводжується збільшенням печінки (проліферація печінкових макрофагів).
6. Гемосидероз - відкладення гемосидерину в макрофагах.
7. Порушення мікроциркуляції. Часто виникають при інтенсивному гемолізі і обумовлені розвитком ДВС-синдрому.
8. Гарячка. Розвивається в результаті різкої активації фагоцитарної функції макрофагів, внаслідок чого вони виділяють інтерлейкін-1.

Тема 27. В₁₂ - фолієводефіцитні, залізодефіцитні анемії, етіологія, патогенез

В₁₂-дефіцитна і фолієводефіцитна анемія - це анемії пов'язані з порушенням синтезу нуклеїнових кислот і заміною нормобластичного типу кровотворення мегалобластичним через нестачу в організмі вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти.

Етіологія:

1. Нестача вітаміну в їжі.
2. Не засвоєння вітаміну В₁₂ в шлунку, що може бути пов'язано з порушенням функції фундального відділу шлунка, який виробляє гастромукопротеїн (вітамін В₁₂ засвоюється в комплексі з гастромукопротеїном). Порушення функції обкладкових клітин викликається впливом на них аутоантитіл (перніціозна анемія або Аддісона-Бірмера). Крім того, подібний стан може виникнути після резекції шлунка.
3. Не засвоєння вітаміну В₁₂ в кишечнику (при резекції тонкої кишки, пухлини, дифілоботріозі, алкоголізмі).
4. Підвищені витрати вітамінів при вагітності.

5. Порушення депонування вітамінів в печінці при її дифузному ураженні.

Патогенез. Дефіцит вітаміну B_{12} і фолієвої кислоти, що беруть участь в утворенні тиміну, що входить до складу ДНК, знижує швидкість її утворення. Уповільнення реплікації ДНК насамперед помітно в тканинах, де в нормі поділ клітин відбувається найбільш часто - в клітинах крові і епітелію шлунково-кишкового тракту. Порушення клітинного ділення призводить до формування великих клітин крові: мегалоцитів, мегалобластів, гігантських мегакаріоцитів. Дозрівання мегалобластів до мегалоцитів супроводжується порушенням енуклеації (про це свідчать поява в мегалоцитах тілець Жоллі (залишки ядра) і кілець Кебота (залишки ядерної облонки)). Наявність великої кількості мегалобластів і мегалоцитів, насичених гемоглобіном, обумовлює гіперхромію ($KP > 1.05$).

Звичайне фізіологічне злущування епітелію шлунково-кишкового тракту через порушення клітинного ділення не відновлюється. Тому розвиваються атрофічно-запальні процеси в епітелії всього шлунково-кишкового тракту. При цьому всмоктування вітамінів ще більше порушується.

В результаті нестачі вітаміну B_{12} в організмі накопичується метилмалонова кислота, яка токсична для нервових клітин. Крім того, при дефіциті вітаміну B_{12} в нервових волокнах синтезуються жирні кислоти зі зміненою структурою, що відбивається на синтезі мієліну і призводить до пошкодження аксона. Розвивається дегенерація задніх і бічних стовпів спинного мозку (фунікулярний мієлоз), уражаються черепно-мозкові і периферичні нерви.

Картина крові: анемії мегалобластичні, гіперхромні, макроцитарні. В мазку крові з'являються мегалоцити і мегалобласти, виявляється поїкілоцитоз, анізоцитоз, зменшується кількість ретикулоцитів, спостерігається тромбоцитопенія і лейкоцитопенія.

Залізодефіцитна анемія - це анемія викликана нестачею заліза в організмі в результаті порушення балансу між його надходженням, споживанням і втратою.

Етіологія:

1. Хронічні крововтрати, що призводять до втрати заліза разом з еритроцитами.

2. Підвищена потреба в залізі (в період росту, дозрівання, вагітності, лактації).

3. Аліментарна недостатність заліза.

4. Не засвоєння заліза:

а) при ахлоргідрії (соляна кислота іонізує залізо, що необхідно для його засвоєння);

б) при авітамінозі вітаміну С (вітамін С стабілізує залізо в двухвалентній формі, бо трьохвалентне залізо організмом не засвоюється);

в) при ентеритах і резекції тонкої кишки.

5. Порушення транспорту заліза (дефіцит трансферину при ураженнях печінки).

6. Недостатня утилізація заліза з його резерву (при інфекції, інтоксикації).

7. Порушення депонування заліза (дефіцит феритину при гепатитах, цирозах).

Патогенез: при недостатності заліза в організмі порушується його включення в еритроцити, при цьому знижується синтез гема і глобіну, зменшується активність деяких ферментів в еритроцитах, що викликає підвищення їх чутливості до окислювачів. Тривалість життя еритроцитів зменшується.

На ряду з патологічними змінами еритропоезу, дефіцит заліза в організмі призводить до зменшення міоглобіну і активності залізовмісних чинників тканинного дихання. Розвивається гемічна анемічна гіпоксія, а це веде до атрофічних і дистрофічних процесів в тканинах і органах (особливо в шлунково-кишковому тракті і міокарді).

Картина крові: анемія нормобластична, гіпохромна, спостерігається анізоцитоз (мікроцитоз), анемія може бути спочатку регенераторною, а потім гіпорегенераторною.

Гіпопластична (апластична) анемія - це захворювання системи крові, яке характеризується пригніченням кровотворної функції червоного кісткового мозку і проявляється недостатнім утворенням еритроцитів, гранулоцитів і тромбоцитів (панцитопенією) або одних тільки еритроцитів (парціальна гіпопластична анемія).

Етіологія:

- 1) фізичні факторами (іонізуюча радіація);
- 2) хімічні агенти (бензол, свинець, пари ртуті, лікарські препарати: цитостатичні засоби, левоміцетин, сульфаніламід);
- 3) біологічні фактори (вірус гепатиту).

Патогенез:

1. Пошкодження стовбурових клітин з розвитком панцитопенії.
2. Пошкодження клітин мікрооточення - порушення стромальних клітин, які мають істотний вплив на процеси розмноження і дозрівання клітин крові.

Картина крові: нормохромна анемія, арегенераторна, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, кількість лімфоцитів може залишатися без змін. У червоному кістковому мозку зменшується кількість кровотворних клітин зі збільшенням вмісту жирової тканини.

Тема 28. Лейкоцитози та лейкопенії: етіологія, патогенез. Картина крові. Лейкемоїдні реакції.

Лейкоцитози. Лейкопенії. Ядерні зсуви вліво та вправо. Характеристика. Значення для діагностики бактеріальних та вірусних захворювань

Визначення та класифікація лейкозу із зазначенням принципів, що покладені в її основу.

Етіологія лейкозу. Роль онкогенних вірусів, іонізуючого

випромінювання, хімічних канцерогенів, генетичних аномалій кровотворення у виникненні лейкозу.

Патогенез лейкозу. Моно- і поліклонова стадія розвитку лейкозу. Пухлинна прогресія при лейкозах.

Картина крові при гострому і хронічному лейкозі (мієло- та лімфо лейкозі).

Відмінність лейкозів від лейкемоїдних реакцій.

Вміст лейкоцитів в одиниці об'єму крові в нормі становить $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ - $9,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

Лейкоцитарна формула - це процентне співвідношення різних форм лейкоцитів в периферичній крові.

Лейкоцитоз - це збільшення кількості лейкоцитів в одиниці об'єму крові понад $10 \cdot 10^9/\text{л}$.

Класифікація лейкоцитозів:

I. Залежно від причин розвитку виділяють *фізіологічний* і *патологічний лейкоцитоз*. Фізіологічний лейкоцитоз є фізіологічною реакцією організму на сильні емоції (емоціогенний), під час інтенсивної фізичної роботи (міогенний), після прийому їжі (аліментарний), при переході людини з горизонтального у вертикальне положення, у вагітних та новонароджених.

Патологічний лейкоцитоз пов'язаний з протіканням в організмі патологічного процесу при інфекційних захворюваннях, запальних і алергічних процесах, інтоксикації екзо- і ендогенного походження.

II. Лейкоцитоз може бути *абсолютним* і *відносним*. Для абсолютного лейкоцитозу характерно збільшення абсолютної кількості лейкоцитів в одиниці об'єму крові. Про відносний лейкоцитоз йдеться в тому випадку, коли зростає відносний вміст окремих форм лейкоцитів у периферійній крові.

III. За патогенезом:

а) *реактивний*, який виникає як реакція червоного кісткового мозку на патогенний вплив при інфекційних захворюваннях, запаленні, дії низьких доз токсичних речовин. *Патогенез*: посилення проліферації і дозрівання лейкоцитів у червоному кістковому мозку під дією лейкопоетинів; збільшення переходу резервних лейкоцитів з червоного кісткового мозку за допомогою інтерлейкіну-1 і бактеріальних ендотоксинів, що підвищують проникність стінки кровоносних судин червоного кісткового мозку.

б) *перерозподільний*, який виникає в результаті переходу лейкоцитів з пристінкового пулу в циркулюючий. Більшість форм фізіологічного лейкоцитозу за механізмом свого розвитку є перерозподільними. Його особливостями є: а) короточасний характер з швидким поверненням кількості лейкоцитів до норми після закінчення дії причини; б) збереження нормального кількісного співвідношення різних видів лейкоцитів (лейкоцитарна формула не змінюється); в) відсутність дегенеративних змін лейкоцитів.

в) *пухлинного походження*.

IV. Залежно від видів лейкоцитів, вміст яких в крові збільшено, виділяють:

а) *нейтрофільний лейкоцитоз* – спостерігається при: а) гнійно-запальних

процесах, викликаних гнійними бактеріями (абсцеси, флегмони, сепсис); б) важкій гіпоксії (гостра крововтрата, гострий гемоліз); в) ендогенній інтоксикації (уремії);

б) *еозінофільний лейкоцитоз* – виникає при: а) алергічних реакціях I типу за класифікацією Кумбса і Джелла; б) гельмінтозах; в) хронічному мієлолейкозі;

в) *базофільний лейкоцитоз* – виявляється при: а) хронічному мієлолейкозі; б) гемофілії; в) хворобі Вакеза (поліцитемії);

г) *лімфоцитарний лейкоцитоз* – спостерігається при: а) гострих інфекційних захворюваннях (коклюш, вірусний гепатит); б) деяких хронічних інфекційних хворобах (туберкульоз, сифіліс, бруцельоз); в) хронічному лімфолейкозі;

д) *моноцитарний лейкоцитоз* – характерний для: а) хронічних інфекцій (туберкульоз, бруцельоз); б) інфекційного мононуклеозу; в) інфекцій, викликаних рикетсіями і найпростішими (висипний тиф, малярія).

Лейкопенія - це зменшення кількості лейкоцитів в периферичній крові нижче $4 \cdot 10^9/\text{л}$.

Класифікація лейкопеній:

I. За походженням лейкопенії бувають *набутими* і *спадково зумовленими*. Придбані лейкопенії можуть бути обумовлені дією фізичних (іонізуюча радіація), хімічних (бензол, цитостатики, лікарські препарати), біологічних (віруси гепатиту, інфекційного мононуклеозу) і імунних факторів.

Прикладами спадкових лейкопеній є нейтропенія Костмана, спадкова нейтропенія аутосомно-домінантного типу, синдром «ледачих лейкоцитів».

II. По виду лейкоцитів, кількість яких зменшено, виділяють:

а) нейтропенію;

б) лімфопенію;

в) еозінопенію.

III. По патогенезу розрізняють:

а) лейкопенії, зумовлені порушенням надходження лейкоцитів з червоного кісткового мозку в кров. *Патогенез*: пошкодження кровотворних клітин цитолітичного і антиметаболічного характеру; порушення мітозу (неефективний лейкопоез) в зв'язку з дефіцитом вітаміну B_{12} , фолієвої кислоти та лейкопоетинів; порушення дозрівання лейкоцитів; порушення виходу лейкоцитів з червоного кісткового мозку в кров; зменшення плацдарму лейкопоезу.

б) лейкопенії, пов'язані зі скороченням часу перебування лейкоцитів в периферичній крові. *Патогенез*: деструкція лейкоцитів, яка обумовлена аутоімунними механізмами та гіперспленізмом (підвищенням фагоцитарної активності макрофагів селезінки); посилене використання лейкоцитів; посилене виведення лейкоцитів з організму.

в) перерозподільні лейкопенії.

Агранулоцитоз - це клініко-гематологічний синдром, який характеризується різким зменшенням вмісту нейтрофілів нижче $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ при зменшенні загальної кількості лейкоцитів нижче $1 \cdot 10^9/\text{л}$.

Патогенез:

- а) Мієлотоксичне ураження червоного кісткового мозку;
- б) Імунне руйнування клітин гранулоцитарного ряду антилейкоцитарними антитілами.

Агранулоцитоз супроводжується послабленням реактивності організму в зв'язку з виключенням захисної функції лейкоцитів.

Зсув лейкоцитарної формули (ядерний зсув) - це порушення співвідношення між незрілими і зрілими формами нейтрофілів. Збільшення вмісту в крові молодих форм нейтрофілів свідчить про *ядерне зрушення вліво*, переважання зрілих нейтрофілів з великою кількістю сегментів на тлі зникнення більш молодих клітин - про *ядерне зрушення вправо*.

Різновиди ядерного зсуву вліво:

1. Регенеративний зсув є показником реактивної активації гранулоцитопоезу.
2. Гіперрегенеративне зрушення відображає надмірну гіперплазію лейкопоетичної тканини з порушенням дозрівання клітин і вираженим омолодженням складу крові.
3. Дегенеративний зсув свідчить про пригнічення і глибокі порушення лейкопоезу.
4. Регенеративно-дегенеративне зрушення спостерігається при гіперпродукції в кістковому мозку патологічно змінених лейкоцитів і порушення їх дозрівання.

Гемобластози - збірна назва неопластичних захворювань системи крові, що представляють собою злоякісні новоутворення з клітин кровотворної та лімфатичної тканин із залученням до процесу ряду органів і систем організму. Типовими формами гемобластозів є неоплазії, що виникають в кістковому мозку (лейкози), і поза кістковим мозком (лімфоми).

Лейкоз - системне неопластичне захворювання, при якому мутантний пухлинний клон виходить з родоначальних клітин (стовбурових) і клітин-попередниць кровотворних клітин. Воно виникає первинно в кістковому мозку; проявляється нестримною проліферацією і омолодженням кровотворних елементів із затримкою їх дозрівання і метаплазією кровотворної тканини.

Класифікація лейкозів:

- За ступенем диференціювання (зрілості) лейкозних клітин розрізняють *гострі і хронічні лейкози*.

Гострі лейкози є гетерогенною групою пухлинних захворювань системи крові, субстратом яких є молоді незрілі кровотворні клітини, що витісняють нормальні елементи. Всі гострі лейкози виникають з однієї мутованої кровотворної клітини.

В даний час в клінічній практиці часто керуються класифікацією гострих лейкозів, розробленою в 1976 р - ФАВ (ФАБ) і в подальшому модифікованою. Вона заснована на цитологічній характеристиці домінуючої популяції бластів з урахуванням цитохімічних реакцій і ультраструктури лейкозних клітин.

При гострих лейкозах субстратом пухлини є бластні клітини.

При гострих лейкозах в кістковому мозку виявляється більше 30% лейкозних бластів, вони за чисельністю переважають і в периферичній крові, характерна повна затримка дозрівання, відсутні або значно зменшені дозріваючі і диференційовані форми лейкоцитів (лейкемічний провал - *hiatus leucemicus*, особливо виражений при гострому мієлоїдному лейкозі). *Лейкемічний провал* - несприятлива прогностична ознака («білі ворота в чорне царство смерті»). Різко падає вміст Нб, розвиваються необоротна анемія і геморагічний діатез (порушення гемопоезу вже на початку захворювання).

При хронічних лейкозах частково затримується дозрівання клітин, субстратом пухлини є дозріваючі і зрілі клітини, які в основному і виявляються в периферичній крові.

Гострий лейкоз з плином часу не переходить у хронічний, оскільки втрачену раніше здатність до диференціювання неоплазма знову не набуває. Однак хронічний лейкоз може трансформуватися в гострий.

- За кількістю лейкоцитів в периферичній крові. Лейкози на тій чи іншій стадії їх перебігу кваліфікують як:

- лейкемічні (різке збільшення кількості лейкоцитів – від $50,0-100,0 \cdot 10^9/\text{л}$);
- сублейкемічні (збільшення числа лейкоцитів від $20,0-50,0 \cdot 10^9/\text{л}$);
- алеїкемічні (число лейкоцитів не змінено);
- лейкопенічні (число лейкоцитів зменшено - $<4 \cdot 10^9/\text{л}$).

Тема 29. Лейкози: етіологія, класифікація, патогенез. Картина крові.

Етіологія лейкозів аналогічна такій більшості злоякісних новоутворень. Їх розвиток зумовлений дією хімічних, фізичних, біологічних канцерогенів. Серед них особливе значення належить іонізуючій радіації, іншим видам опромінення, хімічним речовинам (бензолу і його похідним), цитостатикам, РНК і ДНК-онковірусам. Причому канцерогенний ефект реалізується в умовах порушеної резистентності і реактивності організму, особливо при спадкових і набутих дефектах імунної системи.

Патогенез лейкозів характеризується стадійними молекулярно-генетичними порушеннями, що лежать в основі канцерогенезу. Лейкози, як і інші злоякісні пухлинні захворювання, монопатогенетичні. Стадії патогенезу лейкозів відображають типову фазність розвитку злоякісних новоутворень.

I стадія - ініціація (пухлинна трансформація). Під впливом канцерогенів в стовбуровій гемопоетичній клітині кісткового мозку виникають точкові мутації (делеції) генів-супресорів (антионкогенів) і онкогенів з відключенням антибластомної програми, в тому числі апоптозу. Ці ключові генні порушення надають мутованій стовбуровій клітині здатність до безмежного поділу, що представляє фундаментальну властивість пухлинного росту. Гемопоетична стовбурова клітина стає стовбуровою лейкозною (раковою) клітиною.

II стадія - промоція. При наявності в організмі промоторних факторів, що підсилюють клітинну проліферацію, лейкозна стовбурова клітина

безмежно ділиться, що призводить до утворення безсмертного моноклона з подальшим нарощуванням його чисельності. Таким чином, в основі формування в кістковому мозку пухлинної популяції лежить початкове виникнення однієї злоякісної стовбурової клітини, а потім - клону лейкозних клітин.

III стадія – прогресія. В ході цієї стадії наступні багаторазові мутації сприяють все більшій дестабілізації генома трансформованих клітин моноклона з гіпекспресією все нових онкогенів і супресією антионкогенів. Це призводить до виникнення більш агресивних субклонів, клітини яких набувають властивості злоякісності з заміщенням (метаплазією) нормального гемопоєзу, поширенням (дисемінацією) гематогенним шляхом в тканини організму носія і формуванням в них інфільтратів проліферуючих бластів, вогнищ збоченого (аберантного) гемопоєзу.

Основною рисою патогенезу гострих лейкозів є те, що лейкозні клітини, придбавши здатність до безмежного неконтрольованого росту, повністю втратили здатність дозрівати, тобто диференціюватися в наступні форми.

У той же час при хронічних лейкозах лейкозні клітини разом із здатністю до безмежного росту зберігають властивість дозрівати і давати наступні форми.

Таким чином, при гострому лейкозі пухлинні клітини тільки діляться і не дозрівають, при хронічних - діляться і дозрівають. З урахуванням цієї обставини гострі лейкози слід вважати більш злоякісним видом захворювання.

Джерелом гострих лейкозів можуть бути кровотворні клітини перших чотирьох класів. Якщо лейкоз розвивається з клітин I-III класів, які не мають специфічних морфологічних і цитохімічних ознак, то такий лейкоз називають недиференційованим. Якщо лейкоз розвивається з клітин IV класу, то за допомогою морфологічних і цитохімічних методів можна встановити клітину, з якої виникає пухлина.

Якщо джерелом лейкозних клітин є лімфобласти, то такий лейкоз називається *гострий лімфобластний*, якщо мієлобласти - *гострий мієлобластний* і т.д.

Гострий мієлобластний лейкоз розвивається переважно у молодих людей і людей середнього віку. Характерні ознаки:

- в крові будуть виявлятися пухлинні клітини – мієлобласти, які є джерелом пухлини;
- оскільки в червоному кістковому мозку зберігаються осередки нормального кровотворення, то вони будуть джерелом надходження в кров нормальних лейкоцитів, тобто тих, які повинні бути в крові в нормі - метамієлоцитів, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів;
- в крові відсутні перехідні форми лейкоцитів від мієлобластів до тих клітин, які виявляються в крові в нормі, тобто немає промієлоцитів і мієлоцитів. Подібне явище отримало назву *лейкемічного провалу*.
- загальна кількість лейкоцитів зменшена або відповідає нормі.

Гострий лімфобластний лейкоз. Є типовим лейкозом дитячого віку. Характерні ознаки:

-- в крові будуть виявлятися пухлинні клітини – лімфобласти, які є джерелом пухлини;

- поряд з лімфобластами виявляються також всі ті клітини, які повинні бути в нормі (за рахунок вогнищ нормального кровотворення);

- відсутні перехідні форми лейкоцитів від лімфобластів до тих клітин, які виявляються в крові в нормі, тобто немає пролімфоцитів (лейкемічний провал);

- загальна кількість лейкоцитів зменшена або відповідає нормі.

Хронічні лейкози розвиваються з кровотворних клітин IV класу.

Хронічний мієлоцитарний лейкоз. Найбільш вірогідним джерелом розвитку цього лейкозу є мієлобласти. Оскільки лейкоз хронічний, то це означає, що лейкозні мієлобласти зберігають здатність до диференціювання в наступні форми. Тому з лейкозної тканини червоного кісткового мозку в кров у великій кількості виходять всі клітини, які походять від мієлобластів, а саме промієлоцити, мієлоцити, метамієлоцити, паличкоядерні і сегментоядерні гранулоцити (відсутній лейкоемічний провал). У червоному кістковому мозку переважають клітинні елементи мієлоїдного ряду.

Хронічний лімфоцитарний лейкоз. Джерелом його розвитку є лімфобласти, які зберегли здатність диференціюватися в наступні форми - пролімфоцити і лімфоцити. Тому основна маса лейкозних клітин крові представлена лімфоцитами. Їх кількість в лейкоцитарній формулі становить 80-90%. Крім лейкозних лімфоцитів в крові можуть виявлятися пролімфоцити і поодинокі лімфобласти. Характерним є поява так званих тіней Боткіна-Гумпрехта - напівзруйнованих ядер лімфоцитів, які виникають як артефакт при приготуванні мазків крові.

Для хронічних лейкозів найчастіше характерні лейкоемічний і сублейкемічний варіанти перебігу.

Клінічні синдроми при розвитку лейкозів:

I. Гематологічні синдроми:

1. Панцитопенія - зменшення вмісту всіх формених елементів крові.
2. Анемія. Основу її патогенезу складає порушення еритропоезу.
3. Геморагічний синдром. Обумовлений в основному тромбоцитопенією і лейкозними інфільтратами в стінки кровоносних судин.
4. Порушення неспецифічного протимікробного захисту, в зв'язку з чим зменшується резистентність організму до інфекцій.

5. Імунологічна недостатність. Розвивається як наслідок лімфопенії або неповноцінності лейкозних лімфоцитів.

II. Синдроми, пов'язані з особливостями функціонування лейкозних клітин:

1. Гарячка. Здебільшого гарячка має неінфекційне походження.
2. Інтоксикація. Багато компонентів загиблих лейкозних клітин мають токсичну дію на центральну нервову систему. Звідси стомлюваність, загальна слабкість, нудота і ін.

3. Аутоімунні процеси.

III. Синдроми, пов'язані з метастазуванням лейкозних клітин і розвитком

лейкозних проліфератів в різних органах і тканинах:

1. Збільшення лімфатичних вузлів, печінки і селезінки.
2. Шкірний синдром. Обумовлений появою в шкірі проліфератів лейкозних клітин - лейкемідів.
3. Виразково-некротичні ураження слизових оболонок (стоматит, ангіна, ентеропатії).
4. Кістково-суглобовий синдром, що проявляється болями в кістках і суглобах.
5. Синдром нейролейкозу. Може проявлятися синдромом підвищення внутрішньочерепного тиску, різноманітними неврологічними порушеннями: парезами, паралічами, парестезіями.
6. Лейкозний пневмоніт. Лейкозні проліферати порушують дихальну функцію легень - розвивається недостатність зовнішнього дихання.
7. Серцева недостатність. Може бути наслідком розмноження лейкозних клітин в м'язі серця.

Лейкемоїдні реакції являють собою реактивні, до певної міри функціональні стани кровотворного апарату, лімфатичної та імунної систем організму, що виникають на тлі різних захворювань. Лейкемоїдні реакції - не самостійні захворювання, а зміни периферичної крові (лейкоцитоз і зміна лейкоцитарної формули) та органів кровотворення, що нагадують лейкоз та інші пухлини, але не трансформуються в них.

Відмінності лейкозів від лейкемоїдних реакцій.

Ознака	Лейкоз	Лейкемоїдна реакція
Причинний фактор	Невідомий	Часто відомий (сепсис, дизентерія, скарлатина, дифтерія, гнійна інфекція, крупозна пневмонія, деякі стадії променевої хвороби та ін.)
Антибактеріальна терапія	Не дає ефекту	Дає ефект
Характер змін	Необоротний	Тимчасовий, оборотний
Трансформація в пухлину	Трансформується	Не трансформується
Зміни в кістковому мозку	Бластна метаплазія відповідного паростка	Реактивна гіперплазія лейкопоетичної тканини
Зміна червоного і тромбоцитарного паростка	Є	Немає
Метастазування клітин	Є (лейкемічні інфільтрати)	Немає

Тема 30. Патофізіологія системи гемостазу: геморагічний синдром, тромбоз та ДВЗ-синдром.

Визначення поняття «геморагічний шок».

Фактори ризику розвитку геморагічного шоку.

Патогенез геморагічного шоку.

Класифікацію геморагічного шоку.

Діагностику геморагічного шоку різного ступеня.

Основні принципи лікування геморагічного шоку.

Визначення поняття «ДВЗ-синдром».

Причини і фактори ризику розвитку ДВЗ-синдрому.

Патогенез ДВЗ-синдрому.

Класифікацію ДВЗ-синдрому за клінічним перебігом та стадіями.

Клінічні прояви ДВЗ-синдрому.

Заходи профілактики та лікування ДВЗ-синдрому.

Гемостаз - це складна система гомеостазу, яка з одного боку підтримує кров в рідкому стані, забезпечувати нормальне кровопостачання органів і тканин, а з іншого боку - зупиняє кровотечу і попереджає втрату крові з організму за рахунок підтримки структурної цілісності стінок кровоносних судин і швидкого тромбоутворення при їх пошкодженні.

Реалізується гемостаз трьома взаємодіючими між собою структурними компонентами:

1. стінками кровоносних судин,
2. клітинами крові,
- 3-плазмовими ферментними системами (згортання, фібринолітичною (плазміновою), калікреїнініновою і ін.).

Судинно-тромбоцитарний гемостаз. Основна роль в здійсненні первинного гемостазу належить тромбоцитам. Внаслідок пошкодження кровоносних судин тромбоцити контактують з субендотелієм - в основному, з головним стимулятором адгезії - колагеном - набухають, утворюють відростки і приклеюються. Тривалість цієї фази 1-3 секунди. Для цього необхідні іони Са і білок, що синтезується в ендотелії - фактор Вілебранда (VIII, ФВ), а в тромбоцитах - взаємодіє з цим фактором мембранний глікопротеїн Ib (ГП-Ib), що при його відсутності призводить до хвороби Бернара-Сульє.

Слідом за адгезією відбувається швидка агрегація тромбоцитів на ділянку ушкодження - II фаза (десятки секунд), що призводить до швидкого росту тромбу. Первинний стимул до агрегації дають колаген і в ще більшому ступені АДФ, катехоламіни і серотонін, що виділяються з судинної стінки, з гемолізованих в зоні пошкодження тромбоцитів і вже адгезованих тромбоцитів.

З тромбоцитів, які зазнали адгезії і агрегації, активно секретуються гранули з речовинами, що посилюють процес агрегації і формують її другу хвилю: адреналін, норадреналін, серотонін, антигепариновий фактор. Пізніше секретуються гранули, які містять лізосомальні ферменти.

В результаті взаємодії тромбоцитарних і плазмових факторів в зоні

гемостазу утворюється тромбін, малі дози якого різко посилюють і завершують процес агрегації і одночасно запускають згортання крові, в наслідок чого тромбоцитарний згусток набуває велику щільність і піддається ретракції - III фаза - в'язкий метаморфоз.

Після агрегації тромбоцитів і утворення фібрину, під впливом ретрактозима скорочується особливий контрактильний білок тромбоцитів - тромбостенін, що веде до зближення тромбоцитів, ниток фібрину. Для ретракції потрібен тромбін, який сприяє в'язкому метаморфозу.

У регуляції тромбоцитарного гемостазу важливу роль відіграють похідні арахідонової кислоти, що звільняються з мембранних фосфоліпідів тромбоцитів і судинної стінки внаслідок активації фосфоліпаз. Під впливом циклооксигенази утворюються простагландини, з них в тромбоцитах під впливом тромбоксан-синтетази утворюється надзвичайно потужний агент – тромбоксан A_2 . Тривалість життя тромбоксану, простагліну та інших простаглінів кілька хвилин, але їх значення в регуляції та патології гемостазу дуже велике. У той же час паропротейни, кріоглобуліни і продукти фібринолізу інгібують агрегацію тромбоцитів.

Коагуляційний гемостаз. Згортання крові - складний багаторітний процес, в якому бере участь ряд білків-протеаз, неферментні білки-акцелератори, що забезпечують взаємодію факторів згортання на фосфоліпідних матрицях (тромбоцитарний фактор 3, мікромембрани інших клітин), іони кальцію.

Його умовно ділять на 3 фази:

1 - утворення тромбопластину,

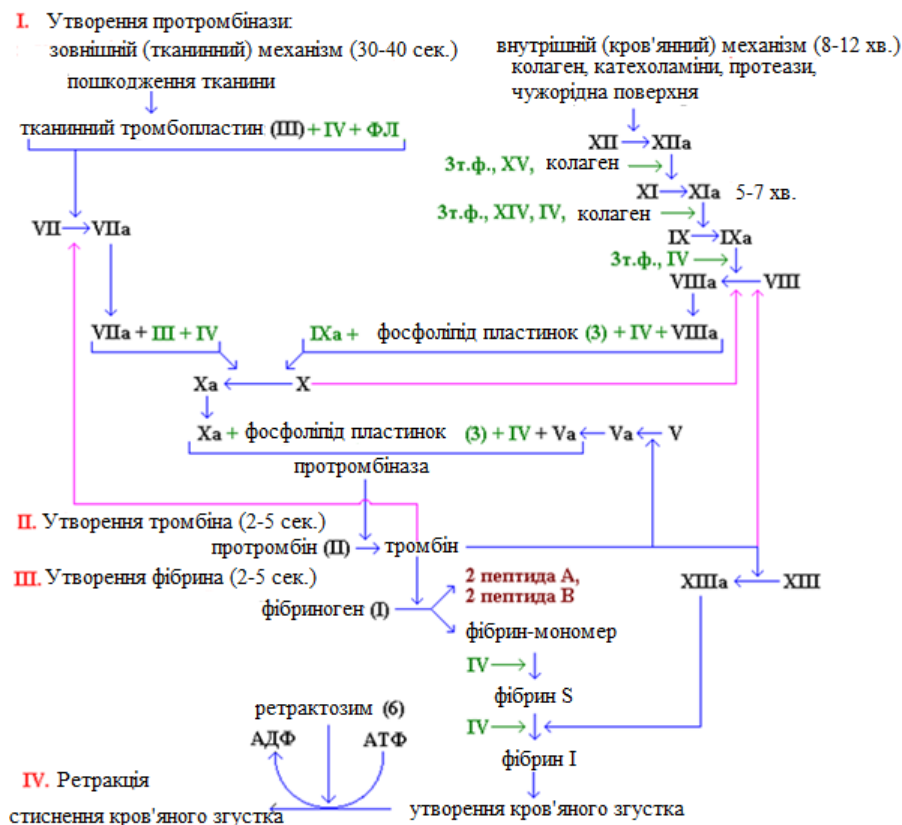
2 - утворення тромбіну

3 - кінцевий етап, де під впливом тромбіну фібриноген спочатку перетворюється в мономери фібрину, а потім в його полімер, який стабілізується активованим фактором XIII.

За сучасною каскадно-комплексною теорією згортання крові активація протромбіну є результатом багаторітенового ферментного процесу, в якому послідовно активуються і взаємодіють між собою різні чинники згортання. Із них чинники III, VII, IX, X, XI і XII, а також прекалікрейні є ферментами-протеазами, а фактори VIII і V - неферментними акцелераторами процесу, які прискорюють взаємодію і активацію ферментних факторів у багато тисяч разів.

Є два основних механізми запуску процесу згортання - зовнішній і внутрішній. При зовнішньому механізмі згортання крові стимулюється надходженням в плазму тканинного тромбопластину. При внутрішньому механізмі згортання крові відбувається без участі тканинного тромбопластину. Пусковим фактором тут служить фактор XII (Хагемана), активація якого відбувається або внаслідок контакту з чужорідною поверхнею (склом, металом) або за рахунок його ферментного розщеплення калікреїном, плазміном або при контакті з субендотелієм (колагеном) і іншими компонентами сполучної тканини при травмах, васкулітах, атеросклерозі.

Схема каскадно-комплексного механізму згортання крові:



Механізм трансформації фібриногену в фібрин. Сутність цього етапу полягає в тому, що протеолітичний фермент тромбін (утворений з протромбіну) отщеплює від молекули фібриногену два пептиди А і два пептиди В. В результаті утворюються мономери фібрину, у кожного з яких мається 4 вільних зв'язки. Відбувається з'єднання цими зв'язками між собою спочатку парами (димери), а потім і в полімер (з'єднуючись по типу кінець в кінець і бік до боку) і формуються волокна фібрину. Цей фібрин розчинний і позначається як фібрин S (soluble). Під впливом фактора XIIIa (який також активується тромбіном в присутності іонів Ca^{2+}) в фібрині утворюються додаткові дисульфідні зв'язки. Утворюється нерозчинний фібрин I (insoluble).

Фізіологічні антикоагулянти - необхідні для підтримки крові в рідкому стані і для обмеження процесу тромбоутворення. Вони поділяються на дві основні групи:

1. первинні, або самостійно синтезовані і постійно містяться в крові,
2. вторинні, що утворюються в процесі протеолізу при згортанні крові і фібринолізі.

Серед первинних найважливіші такі білки-інгібітори:

Гепарин - природний антикоагулянт (разом з фібринолізином є частиною фізіологічної протизгортаючої системи крові). Виробляється в базофілах і лейкоцитах. Гепарин впливає безпосередньо на фактори згортання крові, блокуючи або знижуючи їх активність. При внутрішньовенному введенні ефект настає практично миттєво і триває 4-6 годин. Руйнується гепарин в тканинах за участю гепаринази (утворюється урогепарин, який виводиться через нирки). Гепарин володіє антитромбопластиновим,

антипротромбіновим і антитромбіновим впливом, затримує перехід фібриногену в фібрин, підвищує фібриноліз, у великих дозах гальмує агрегацію і адгезію тромбоцитів, підвищує проникність судин.

Антитромбін III - універсальний інгібітор майже всіх ферментних факторів згортання, в першу чергу тромбіну - Па і Ха. На його частку падає більше 75% всієї антикоагулянтної активності плазми. Він є основним плазмовим кофактором гепарину і якщо антитромбіну III в крові мало, то вводити хворому гепарин для лікування тромбозу немає сенсу. При спадковому або набутому зниженні антитромбіну III виникає важкий тромбофілічний стан з рецидивуючими тромбозами магістральних вен кінцівок і внутрішніх органів, тромбоемболії легеневої артерії, інфарктами органів.

Вторинні фізіологічні антикоагулянти - утворюються в процесі згортання крові і фібринолізу в результаті подальшої ферментної деградації ряду факторів згортання. Після початкової активації вони втрачають здатність брати участь в гемостазі і часто набувають властивостей антикоагулянтів. Так, фібрин адсорбує і інактивує велику кількість тромбіну (і позначається як антитромбін I). Продукти ферментного розщеплення фібриногену / фібрину плазміном (фібринолізином) інгібують як агрегацію тромбоцитів, так і самоутворення фібрин-мономерів - тобто утворення фібрину. Адреналін в комплексі з фібриногеном і гепарином перетворюється із стимулятора агрегації тромбоцитів і згортання крові в фактор, що перешкоджає гемокоагуляції і в активатор неферментного фібринолізу.

Фібриноліз - ферментна система (що викликає асиметричне розщеплення фібрину / фібриногену на більш дрібні фрагменти) називається фібринолітичною або плазміновою. Головним компонентом цієї системи є фермент плазмін (фібринолізин), що міститься в плазмі у вигляді профермента - плазміногену. Активний плазмін швидко блокується антиплазміногенами і виводиться з кровотоку. При введенні стрептокінази або урокінази рівень плазміногену в крові дуже швидко і глибоко знижується в зв'язку з переходом в активний плазмін, а потім протягом 18-28 годин відновлюється. В організмі активація фібринолізу (як і активація згортання) може бути як за зовнішнім, так і по внутрішньому шляху.

Механізми і чинники підтримки крові в рідкому стані. Підтримка крові в рідкому стані здійснюється завдяки наявності антикоагулянтів, активність яких повинна бути вище, ніж коагулянтів. З урахуванням безлічі факторів згортання є потужна система антикоагулянтів. У ній є антитромбопластини, Антитромбін, ферменти, що перешкоджають переходу фібриногену у фібрин. При попаданні тромбіну в кров він подразнює хеморецептори судинної стінки. Звідси подразнення рефлекторним шляхом передається в довгастий мозок і в результаті відбувається викид з судинної стінки гепарину і гепариноподібних антикоагулянтів, які затримують утворення фібрину і перетворення його в фібриноген (кулястої форми).

Тромбоз виникає частіше при порушенні біологічної надійності системи гемостазу при пошкодженні її регуляторних механізмів, що веде до

тромбофілії. Тромбофілія виникає внаслідок зміни одного або декількох компонентів системи гемостазу, тобто активації зовнішньої і внутрішньої систем.

Причини внутрішньосудинного тромбозу:

1. Патологія судинної стінки (інтими і медії):
 - а) атеросклероз (ураження судини з підвищенням агрегації тромбоцитів) і гіпертонічна хвороба (спазм судини) (в 80% хвороб - тромбоз),
 - б) запальні ураження судин, ревматизм (50% супроводжується тромбозом),
 - в) післяопераційні тромбози (при важких операціях під загальним наркозом - порушення регуляції системи гемостазу),
 - г) інфаркт міокарда - і спазм, і тромбоз,
 - д) при розпаді злоякісних пухлин (підвищення тканинного тромбoplastину),
 - е) цукровий діабет (ураження судин і фізико-хімічні зрушення крові).

Крім того, є умови, що сприяють тромбозу - емоційний стрес, ендокринні захворювання, ожиріння, загальний наркоз, гіподинамія (адже рух активує фібриноліз), а з віком коливання фібринолізу стають монотонними і не забезпечують необхідного рівня.

Відмінності внутрішньосудинного тромбозу і захисного гемостазу:

Ознаки	Тромбоз	Захисний гемостаз
Розрив судин і кровотеча	відсутні	є
Тривалість коагуляції	тривалий час (години, добу, до тижня)	швидко (секунди, максимум - хвилини)
Протяжність по площі судини	протяжне, іноді вся венозна система	обмежений ділянкою розриву судини
Оборотність процесу згортання крові	часто незворотній і проростає сполучною тканиною	оборотний, фібрінна пробка розсмоктується - каналізація
Гармонійність	дисгармонійно з приєднанням нових ділянок тромбозу	гармонійний - стадії: травма судини → коагуляція → фібриноліз

Геморагічні діатези (ГД) - група спадкових чи набутих хвороб, основною ознакою яких є кровоточивість. Механізм розвитку ГД - різноманітний і пов'язаний з патологією різних компонентів системи згортання (плазмових і тромбоцитарних), посиленням фібринолізу, наявністю ДВС, циркуляцією в крові антикоагулянтів, підвищенням проникності судин або аномалією судинної стінки. Кожен з цих механізмів може бути первинним

або супроводжувати інші захворювання. *Первинні ГД* відносять до сімейно-спадкових захворювань, характерна ознака яких - дефіцит якого-небудь одного фактора згортання крові (наприклад, VIII). *Вторинні*, симптоматичні ГД характеризуються недостатністю кількох факторів згортання крові.

Класифікація за механізмом виникнення:

I. Порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу: а) вазопатії; б) тромбоцитопенії; в) тромбоцитопатії.

II. Порушення коагуляційного гемостазу - коагулопатії.

Порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу

Тромбоцитопенія - це зменшення вмісту тромбоцитів у одиниці об'єму периферичної крові нижче $150 \cdot 10^9 / \text{л}$.

Етіологія:

1. порушення вироблення тромбоцитів в кістковому мозку (хвороба Верльгофа) або есенціальна тромбоцитопенія;

2. загибель тромбоцитів в кровоносній руслі при впливі аутоантитіл, при інфекціях, інтоксикаціях, при підвищенні функції селезінки (гіперспленізм);

3. посилення споживання тромбоцитів при ДВС - тромбоцитопатія споживання.

Патогенез:

1) порушення ангіотрофічної функції тромбоцитів, внаслідок чого виникають дистрофічні зміни в ендотелії і збільшується ламкість мікросудин;

2) порушення адгезії і агрегації тромбоцитів. Це викликає порушення формування тромбоцитарного тромбу і призводить до збільшення часу кровотечі (проба Дюка);

3) порушення вторинного спазму ушкоджених артеріол. При тромбоцитопеніях виділяється мало біогенних амінів (катехоламінів, серотоніну), що викликають скорочення гладких м'язів судин;

4) порушення згортання крові. Обумовлені недостатнім звільненням фактора 3 пластинок і тромбостеніну. В результаті порушується I фаза згортання крові і ретракція згустку.

Патогенетична терапія - замісна - введення свіжої крові або тромбоцитарної маси.

Тромбоцитопатія - це порушення функціональних властивостей тромбоцитів, їх якісна неповноцінність. При цьому кількість тромбоцитів може залишатися в нормі.

Етіологія:

1. порушення здатності тромбоцитів до адгезії, агрегації і виділенню факторів згортання крові;

2) недолік 3 фактору - тромбопластичного – тромбоцитодистрофія;

3) брак 6 фактора - ретрактозима - тромбоцитоастенія.

Вазопатії - це спадково обумовлені або придбані геморагічні діатези, що виникають як наслідок первинних порушень судинної стінки. Види:

1) запальні вазопатії – васкуліти:

- інфекційні васкуліти (при вірусних геморагічних гарячках, висипному тифі, сепсисі);

- імунні васкуліти (як наслідок імунокомплексних захворювань (алергічних реакцій III типу за класифікацією Кумбса і Джеллі), наприклад, при системному червоному вовчаку);

3) інфекційно-імунні васкуліти.

2) диспластичні вазопатії - ураження судин, пов'язані з порушенням їх сполучної тканини (неповноцінність судинної стінки). Причини: гіповітаміноз С, телеангіоектазії (спадково обумовлені локальні дефекти сполучної тканини судин, що зумовлюють витончення їх стінки і розширення їх просвіту), гемангіоми, генетично зумовлені дефекти колагену.

Порушення коагуляційного гемостазу.

В основу робочої класифікації може бути покладена схема нормального згортання крові. Тоді захворювання можна згрупувати відповідно до фаз згортання крові:

- ГД (коагулопатії), обумовлені порушенням I фази згортання (дефіцит факторів VIII, IX, XI і XII), наявністю в крові інгібіторів до факторів VIII (гемофілія А) і IX (гемофілія В), дефіцит тромбоцитарного компонента тромбопластиноутворення, ангіогемофілія.

Гемофілія - характеризується кровоточивістю великих судин - синці (90% у дітей). Гемофілія передається жінками, а проявляється у чоловіків. У дітей гемофілія проявляється в більшій мірі ураженням судин, оскільки в них є травматизація поверхонь, суглоби розпухають - анкілоз, сильні болі, обмеження руху → інвалідність. Патогенез - погано активуються фактори згортання крові, або розвивається їх імунне ураження.

Лабораторна діагностика - клінічно - синці, уповільнення згортання крові, зниження тромбопластичної активності крові.

Лікування - заміщення відсутнього фактора (свіжа плазма або кріопреципітат або конкретні фактори - VIII, IX).

- ГД, обумовлені порушенням II фази згортання крові: дефіцит плазмових компонентів тромбіноутворення - факторів II, V, VII і X при патології печінки, наявність антагоністів тромбіноутворення (антитромбін I - фібрин, антитромбін II - гепарин, антитромбін III, IV, V, VI), наявність антагоністів до факторів протромбінового комплексу (II, V, VII, X).

Коагулопатія з ураженням протромбінового комплексу нагадує гемофілію - великі синці (при недостатності вітаміну К, цирозах, жовтяниці), передозуванні гепарину.

Лабораторна діагностика - зниження протромбінового індексу.

Терапія - заміщення відсутнього фактора або блокада гепарину протамін-сульфатом.

- ГД з порушенням III фази. Причини:

а) порушення утворення фібриногену при патології печінки,

б) посилене споживання фібрину при тромбозі, ДВЗ-синдромі,

в) патологічне посилення фібринолізу. Може бути вроджена недостатність XIII фактора. Перебіг важкий.

Лабораторна діагностика - визначення фібриногену і його фракцій, рівня фібринолізу.

Терапія - введення фібриногену і при необхідності - блокада фібринолізу.

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ) - одне з важких і небезпечних порушень системи гемостазу. Являє собою неспецифічну реакцію, що характеризується поширеним утворенням в судинному руслі мікрозгустків і агрегатів клітин, що викликають порушення периферичного кровообігу з розвитком генералізованих геморагій і важкої поліорганної недостатності.

Етіологія:

- всі види шоку (анафілактичний, травматичний, опіковий, кардіогенний),
- гостра крововтрата,
- інфекція,
- гострий внутрішньосудинний гемоліз,
- імунний конфлікт,
- масивна гемотрансфузія,
- пухлини,
- акушерська патологія (передчасне відшарування плаценти, внутрішньоутробна загибель плода, міхурово занесення, еклампсія),
- важкі отруєння гемолітичними отрутами,
- гострі та хронічні лейкози

Патогенез ДВЗ-синдрому полягає в активації згортання крові, утворення тромбіну, поширеного відкладення фібрину і системного тромбоутворення в мікроциркуляторному руслі. Поширене внутрішньосудинне згортання призводить до інтенсивного споживання факторів згортання і тромбоцитів (коагулопатія і тромбоцитопенія споживання) з розвитком геморагічного синдрому, чому сприяє також активація системи фібринолізу та протеолізу в цілому. Обов'язковим компонентом ДВЗ є геморагічний діатез у вигляді петехіальних крововиливів в шкіру, слизові оболонки, під ендокард, перикард, в плевру, очеревину, мозкові оболонки, внутрішні органи, можливі великі крововиливи в плевральну і черевну порожнини, шлунково-кишковий тракт. Тяжкість ДВЗ-синдрому визначається виразністю коагулопатії і тромбоцитопенії споживання.

Стадії ДВЗ-синдрому:

1 стадія - гіперкоагуляція і агрегація тромбоцитів. Характеризується активацією тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу і початком мікротромбоутворення.

2 стадія - наростаюча гіпокоагуляція. Ця фаза розвивається як наслідок виснаження механізмів судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу в результаті зменшення активності системи згортання (споживання факторів I, V, VIII); активації фібринолітичної системи (надходження в кров великої кількості активаторів фібринолізу); підвищення антикоагулянтної активності крові за рахунок утворення продуктів фібринолізу; розвитку тромбоцитопенії споживання; підвищення проникності стінки судин (має значення утворення великих кількостей кінінів).

3 стадія - відновна. Настає після ліквідації гострих порушень гемостазу і поліорганної недостатності. Характеризується поступовою нормалізацією показників всіх ланок гемостазу, поліпшенням функції уражених органів, стабілізацією загального стану хворих.

Тема 31. Патофізіологія системи крові. Поточний контроль знань

3. Формування професійних вмінь, навичок щодо тем які входять до складу змістового модуля (оволодіння навичками комунікації, клінічного огляду, визначення схеми лікування, проведення лабораторного дослідження тощо) оволодіння навичками:

Тема 23

1. Хворий С., 35 років, доставлений до хірургічної клініки у зв'язку з кульовим пораненням грудної клітини.
Об'єктивні клінічні дані: бліда шкіра, артеріальний тиск 9.3/5.3 кПа (70/40 мм рт.ст), частий слабкий пульс, прискорене поверхневе дихання, масивна внутрішня кровотеча внаслідок ушкодження однієї з гілок легеневої артерії. результати аналізу крові через 4 дня після операції, що спинила кровотечу: НЬ – 4.1 ммоль/л, еритроцити $3 \cdot 10^{12}$ в 1 л, колірний показник - х, ретикулоцити -15%, лейкоцити $10.2 \cdot 10^9$ в 1л, ШОЕ – 10 мм/год. Мазок крові : багато поліхроматофільних еритроцитів, 5 ацидофільних нормобластів.

-За яким методом забарвлення мазка крові виявляються ретикулоцити, поліхроматофільні нормобласти?

-Про що свідчить картина мазка крові?

-Назвати патологію крові (еритроцитів) у хворого. Охарактеризувати її за п'ятьма класифікаціями з визначенням показників, покладення в їх основу. -Який колірний показник при цій кровотечі?

Еталон відповіді: Ретикулоцити - молоді еритроцити виявляються при суправітальній окрасці мазка крові, поліхроматофільні нормобласти – при окрасці за Романовським. Картина крові свідчить про ретикулоцитоз її добру регенерацію кісткового мозку, так як багато поліхроматофільних еритроцитів і ацидофільних нормобластів. Колірний показник в нормі (0.85 – 1) Це поліхромна анемія, постгеморагічна. Здатність кісткового мозку до регенерації добра, тобто анемія гіперрегенераторна.

Тема 24

1. Хвору Д., 42 років, госпіталізовано в гінекологічну клініку зі скаргами на тривалі (вщ 2 до 3 тижнів) і великі маткові кровотечу протягом останнього року. Об'єктивні клінічні дані: бліда шкіра, прискорений пульс, міома тіла матки (доброякісна пухлина).

Результати аналізу крові: НЬ - 3.6 ммоль/л, еритроцити $1.8 \cdot 10^{12}$ в 1 л, колірний показник – х, ретикулоцити - 0.05%, лейкоцити $4 \cdot 10^9$ в 1 л, ШОЕ - 15 мм/год.

Мазок крові: гіпохромнія еритроцитів, анізоцитоз (мікроцитоз), пойкилоцитоз, атипичні поліхроматофіли. Вміст заліза у сироватці крові 6 мкмоль/л (у нормі 12.3 – 30.4 мкмоль/л).

-Який колірний показник?

-Назвати патологію крові (еритроцитів) у хворої. Охарактеризувати її за п'ятьма класифікаціями з визначенням показників, покладення їх основу.

-Які регенеративні форми та дегенеративні зміни еритроцитів виявляються у мазку крові?

-Чому у хворої знижена концентрація заліза крові?

Еталон відповіді: Хронічна постгеморагічна анемія, гіпсохромна – колірний показник менше 1, обумовлений зменшенням заліза крові, оскільки біли тривалі кровотечу. Гіпогенераторна - ретикулоцитів всього 0.05% при нормі 0.5 – 2%. Спостерігаються дегенеративні зміни еритроцитів – ацітоцитоз, пойкилоцитоз. Регенеративних форм (поліхроматофілів) також мало.

Тема 25

-Дівчинка трьох років (за національністю марокканка) госпіталізована у дитячу лікарню в тяжкому стані з приводу пневмонії та гематурії.

(Об'єктивні клінічні дані: шкіра і склери жовтого забарвлення, температура тіла 39С, часте поверхнєве дихання, адинамія, правобічна крупозна пневмонія, селезінка і печінка збільшені, сеча чорного кольору, містить гемоглобін і гемосидерин.

Результати аналізу крові: НЬ – 4.2 ммоль/л, еритроцити $2.3 \cdot 10^{12}$ в 1 л, колірний показник – Х, лейкоцити $15 \cdot 10^9$ в 1 л, нейтрофільний лейкоцитоз з ядерним зрушенням вліво, ШОЕ – 25 мм/год.

Мазок крові: пойкилоцитоз, анізоцитоз, еритроцити з базофільною зернистістю, поодинокі серпоподібні еритроцити (дрепаноцити), багато поліхроматофілів. Під час електрофорезу гемоглобіну знайдено НЬА, НЬs.

Проба з натрію мета бісульфатом (відновник) виявляє феномен сер подібності еритроцитів.

Назвати патологію еритроцитів, на яку страждає дитина.

Ця хвороба є спадковою чи набутою?

Якщо вона спадкова, слід зазначити тип успадкування і обґрунтувати висновок. Обчислити колірний показник.

Пояснити механізм гемоглобінурії у хворої.

Еталон відповіді: серповидно-клітинна анемія. Хвороба спадкова. Тип успадкування – неповне домінування (еритроцити містять як нормальний НЬ дорослих, так і фетальний гемоглобін) Кольоровий показник менший або рівний 1. Внаслідок гемолізу еритроцитів у крові багато вільного гемоглобіну, який фільтрується у нирках і потрапляє у сечу – гемоглобінурія.

Тема 26.

-У хворого, 55 років, який протягом двох років страждав на хронічний мієлолейкоз і отримував цитостатичні препарати, різко збільшилася кількість бластних клітин у крові (до 80%). Протилейкозна терапія (хімічна, гормональна, променева) стає неефективною.

Назвати та пояснити патогенез гематологічних змін у хворого і відсутність ефекту від цитостатичного лікування.

Еталон відповіді: "Бластний криз". Обумовлений пухлинною прогресією - переходом моноклонової стадії хронічного мієлолейкозу у поліклонову - більш "злоякісну". Внаслідок нестабільності генетичного апарату, його підвищеної мутабільності, виникають нові клони пухлинних клітин. Відбір призводить до гибелі клітин, ЧУТЛИВИХ до цитостатичної терапії та збереженню стійкості до них лейкозних клітин.

-Указати, в чому полягає подібність і різниця змін лейкоцитів при сепсисі, перебіг якого відбивається з гіперрегенеративним ядерним зрушенням нейтрофільних гранулоцитів вліво, і хронічному мієлолейкозі.

Еталон відповіді: При сепсисі розвивається лейкемоїдна реакція, подібна до лейкозу, але між ними є суттєва різниця, яка полягає в тому, що:

а) причинами лейкемоїдних реакцій є фактори інфекційного (віруси, бактерії, паразити та ін.), алергічного, пухлинного процесів; причиною лейкозів є канцерогенні агенти;

б) при лейкемоїдних реакціях активується проліферація нормальних здорових клітин лейкопоетичної тканини, при хронічному лейкозі виникає трансформація нормальної лейкопоетичної клітини у пухлину. У периферичній крові при сепсисі є лейкоцити з токсогенною зернистістю і признаками дегенерації, при хронічному мієлолейкозі вони відсутні.

Крім того, для хронічного мієлолейкозу є характерною "еозинофільно-базофільна асоціація", яка при сепсисі, як правило, відсутня.

Тема 27

-Дія іонізуючого випромінювання на організм може призвести до розвитку як гострої променевої хвороби, так і лейкозу. В обох випадках спостерігаються патологічні зміни у крові та різке зниження імунологічної реактивності.

Указати характерні зміни в крові при цих захворюваннях та пояснити їх виникнення, патогенез порушення імунологічної реактивності. Назвати клінічні наслідки, до яких призводить зниження реактивності.

Еталон відповіді:

Лейкопенія агранулоцитів, різка лімфопенія, тромбоцитопенія є характерними для гострої променевої хвороби.

Високий лейкоцитоз до 80-90%, одиничні пролімфоцити, лімфобласти, анемія, тромбоцитопенія, відносна нейтропенія - для лейкозу.

Крім того, при гострій променевій хворобі є пригнічення гемопоезу в результаті зниження поділу клітин під впливом продуктів радіолізу, зниження фагоцитарної активності гранулоцитів і синтезу антитіл як наслідок

порушення Т- і В-лімфоцитів. Все призводить до виникнення вторинних та аутоінфекцій. При лейкозі спостерігається заміщення нормального кровотворення пухлинним розростанням клітин лімфоцитарного ряду. Пухлинні лімфоцити не продукують антитіла, що теж призводить до ауто- та вторинних інфекцій.

-Хвору 45 років, госпіталізовано в терапевтичну клініку з приводу ексудативного плевриту. В анамнезі - рецидивні ангіна, бронхопневмонія, фурункульоз. Об'єктивні клінічні дані: бліда шкіра, лімфовузли (шийні, підщелепні, пахові) збільшені у розмірі, але безболісні і не спаяні між собою; селезінка і печінка збільшені; правобічний ексудативний плеврит.

Результати аналізу крові: НЬ - 5,6 ммоль/л, еритроцити - $2,8 \cdot 10^{12}$ в 1 л, колірний показник - 1, лейкоцити - $100 \cdot 10^9$ в 1 л, тромбоцити $160 \cdot 10^9$ в 1 л, ШОЕ - 30 мм/год; лейкограма: базofilі́ні гранулоцити - 0%, еозинофі́льні гранулоцити - 1, сегментоядерні нейтрофі́льні гранулоцити - 9, лімфобласти - 1, пролімфоцити - 5, лімфоцити - 80, моноцити - 4%. У мазку переважають мікро- і мезогенерації лімфоцитів, багато тіней Гумпрехта (лімфоцити в стані лізису).

Яка патологія виявлена у хворої?

Обґрунтувати висновок.

Чи є у даному випадку ексудативний плеврит первинним або вторинним захворюванням?

З чим пов'язана частота розвитку ангіни і бронхопневмонії у хворої?

Пояснити механізм зміни кількості еритроцитів.

Еталон відповіді:

Хронічний лімфолейкоз.

Вторинне захворювання.

Зниження імунологічної реактивності.

Метапластична анемія / витіснення еритроцитарного ростка кісткового мозку лейкозним інфільтратом.

Тема 28.

-Хворому з геморагічним шоком 4-го ступеню перелито 200 мл однокрупної та однорезусної еритроцитарної маси. Стан хворого під час переливання не змінювався. Які дослідження та лабораторні методи обстеження повинен виконати лікар, що переливав еритроцитарну масу протягом доби після переливання?

Після гемотрансфузії лікар проводить спостереження за хворим :

1) дотримання постільного режиму і голоду протягом 2 годин після гемотрансфузії;

2) вимірювання температури тіла, артеріального тиску щогодини протягом 2 годин після гемотрансфузії;

3) медичний контроль за загальним станом хворого, кількістю та характером сечі перші 6 годин після гемотрансфузії;

4) лабораторний контроль сечі, крові та за необхідністю інших показників наступного дня.

-У породіллі О., 16 років, почалась гіпотонічна кровотеча у ранньому післяпологовому періоді. Об'єм крововтрати 1,6% від маси тіла, пульс 115 уд./хв., АТ – 80/40 мм рт.ст., ЦВТ – 35 мм вод. ст.

Який діагноз?

А. Гіпотонічна кровотеча у ранньому післяпологовому періоді. Геморагічний шок I ступеню.

В. Гіпотонічна кровотеча у ранньому післяпологовому періоді. Геморагічний шок II ступеню

С. Гіпотонічна кровотеча у ранньому післяпологовому періоді. Геморагічний шок III ступеню.

Д. Гіпотонічна кровотеча у ранньому післяпологовому періоді. Геморагічний шок IV ступеню.

-Після кровотечі під час пологів породілля скаржиться на слабкість, запаморочення, потемніння в очах, нудоту. Об'єктивно: АТ – 80/60 мм рт. ст., пульс – 110 /хв., гемоглобін – 74 г/л. Кровотеча припинилась. Встановлено діагноз – геморагічний шок, постгеморагічна анемія.

Яка тактика ведення?

А. Введення свіжозамороженої плазми та еритроцитарної маси, кристалоїдів і колоїдів

В. Пряме переливання крові, інфузія реополіглюкіну, сухої плазми.

С. Антианемічна терапія з використанням препаратів заліза, цианокобаламіну, діцинону.

Д. Інфузійна терапія розчинами кристалоїдів і колоїдів. Патологічне акушерство

4.Підбиття підсумків: тестування.

ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ

Змістовий модуль 5. Патофізіологія серцево-судинної та дихальної систем.

Практичне заняття № 32

Тема. Патофізіологія системного кровообігу. Серцева недостатність: класифікація, механізми перенавантаження

Практичне заняття № 33

Тема. Ішемічна хвороба серця. Вінцева недостатність. Некрози міокарду.

Практичне заняття № 34

Тема. Порушення кровообігу спричинене порушенням функцій судин. Загальна характеристика виникнення гіпертонічної хвороби. Атеросклероз: етіологія, патогенез.

Практичне заняття № 35

Тема. Загальна характеристика виникнення аритмій: етіологія, класифікація, патогенез.

Практичне заняття № 36

Тема. Патофізіологія зовнішнього дихання. Дихальна недостатність.

Практичне заняття № 37

Тема. Патофізіологія серця. Поточний контроль знань.

Мета: Опанування здобувачем вищої освіти знань і формування елементів професійних компетентностей в галузі медицина з підрозділу патофізіологія:

Тема 32. Патофізіологія системного кровообігу. Серцева недостатність: класифікація, механізми перенавантаження.

Тема 33 . Ішемічна хвороба серця. Вінцева недостатність. Некрози міокарду.

Тема 34. Порушення кровообігу спричинене порушенням функцій судин. Загальна характеристика виникнення гіпертонічної хвороби. Патогенез атеросклерозу.

Тема 35. Загальна характеристика виникнення аритмій: етіологія, класифікація, патогенез.

Тема 36. Патофізіологія зовнішнього дихання. Дихальна недостатність.

Тема 37. Перевірка засвоєння здобувачами отриманих знань та навичок.

Удосконалення навичок та компетентностей, набутих при вивченні попередніх дисциплін.

Основні поняття:

Тема 32. Патофізіологія системного кровообігу. Серцева недостатність: класифікація, механізми перенавантаження.

Тема 33 . Ішемічна хвороба серця. Вінцева недостатність. Некрози міокарду.

Тема 34. Порушення кровообігу спричинене порушенням функцій судин. Загальна характеристика виникнення гіпертонічної хвороби. Патогенез атеросклерозу.

Тема 35. Загальна характеристика виникнення аритмій: етіологія, класифікація, патогенез.

Тема 36. Патофізіологія зовнішнього дихання. Дихальна недостатність.

Тема 37.Перевірка засвоєння здобувачами отриманих знань та навичок.

Обладнання: Мультимедійні презентації, таблиці.

План:

9. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).

10. Контроль опорного рівня знань:

Тема 32. Патофізіологія системного кровообігу. Серцева недостатність: класифікація, механізми перенавантаження.

-Визначення поняття недостатності кровообігу, принципи її класифікації, характеристика порушень кардіо- та гемодинаміки.

Поняття про гостру та хронічну («застійну») недостатність кровообігу.

Етіологія, патогенез, стадії хронічної недостатності кровообігу.

Механізми розвитку основних клінічних проявів хронічної недостатності кровообігу (задишка, ціаноз, набряки).

Визначення поняття недостатності серця, принципи класифікації.

Недостатність серця внаслідок перевантаження.

Причини перевантаження серця об'ємом та опором.

Механізми негайної та довготривалої адаптації серця до надмірного навантаження: тахікардія, гіперфункція (гетеро-, гомеометрична), гіпертрофія міокарда.

Недостатність вінцевого кровообігу (відносна та абсолютна; гостра та хронічна), механізми розвитку.

-Класифікація порушень ритму серця.

Порушення автоматизму. Причини та механізми виникнення.

Аритмії, пов'язані з порушенням провідності.

Аритмії у зв'язку з одночасним порушенням автоматизму та провідності.

Механізми виникнення миготливої аритмії.

ТИПОВІ ФОРМИ ПАТОЛОГІЇ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ

У нормі у здорової людини система кровообігу оптимально забезпечує потреби органів та тканин у кровопостачанні.

Оптимальний рівень системного кровообігу визначається трьома його компонентами: 1) діяльністю серця; 2) тонусом судин; 3) станом крові (величиною її загальної та циркулюючої маси, а також її реологічними властивостями). порушення у будь-якій ланці системи кровообігу може призвести до недостатності кровообігу.

НЕДОСТАТНІСТЬ КРОВООБІГУ

Недостатність кровообігу (НК): стан, при якому система кровообігу не забезпечує потреби тканин та органів у оптимальному кровопостачанні.

ВИДИ: НЕДОСТАТНІСТЬ КРОВООБІГУ:

ПК поділяють за декількома критеріями: - компенсованості (або некомпенсованості) розладів при ній, - гостроті її розвитку та течії, - виразності її ознак; - Переважне ураження структур системи кровообігу.

За компенсованістю розладів при ПК її диференціюють на: - Компенсовану ПК(Ознаки розладів кровообігу виявляються при навантаженні); - некомпенсовану ПК (ознаки порушення кровообігу перебувають у спокої).

За швидкістю розвитку та перебігу ПК її ділять на:- гостру (виникає протягом годин та доби); - хронічну ПК (розвивається протягом кількох місяців чи років).

За вираженістю ознак ПК поділяють на три стадії: - стадія I(початкова або ПК першого ступеня; ця стадія характеризується зниженням швидкості скорочення міокарда, фракції викиду, задишкою, серцебиттям, стомлюваністю. Важливо, що всі зазначені ознаки виявляються при фізичному навантаженні та відсутні у спокої); - стадія II (НК другого ступеня; НК виражена помірно або значно. Зазначені для початкової стадії ознаки НК виявляються не тільки при фізичному навантаженні, а й у спокої); - стадія III (кінцева, ПК третього ступеня. Характеризується значними порушеннями серцевої діяльності та гемодинаміки у спокої, а також – розвитком суттєвих дистрофічних та структурних змін в органах та тканинах).

За переважним ураженням структур системи кровообігу НК диференціюють на дві групи: - порушення центрального кровообігу, тобто. струму крові в порожнинах серця і великих судинах, що виходять з нього і входять до нього;

- розлади периферичного кровообігу: струму крові в судинах середнього діаметра (артеріях та венах), а також у мікроциркуляторному руслі.

ЧИННИКИ РИЗИКУ НЕДОСТАТНОСТІ КРОВООБІГУ

До основних чинників ризику розвитку ПК у сучасної людини відносять: - повторні і затяжні епізоди стресу; - хронічну гіподинамію; - інтоксикацію алкоголем; - куріння; - надмірне споживання чаю, кави та інших «побутових допінгів»; - неякісне, незбалансоване харчування та переїдання; - Ожиріння.

всього відомо не менше 50 факторів ризику, що сприяють виникненню НК.

ІНІЦІАЛЬНИМИ ПРИЧИНАМИ НЕДОСТАТНОСТІ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ Є ПОРУШЕННЯ:

- Серцевої діяльності,
- тону та структури стінок кровоносних судин,
- ОЦК та/або реологічних властивостей крові.

НЕДОСТАТНІСТЬ КРОВООБІГУ ВНАСЛІДОК ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Більшість розладів серцевої діяльності відносять до трьох груп типових форм патології:

- коронарної недостатності,
- аритміям,
- Серцевої недостатності.

Тема 28. Ішемічна хвороба серця. Вінцева недостатність. Некрози міокарду.

КОРОНАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ

Коронарна недостатність: типова форма патології серця.

КН характеризується перевищенням потреби міокарда в кисні та субстратах метаболізму над їх реальним припливом коронарними артеріями, а також - порушенням відтоку від міокарда метаболітів, БАВ, іонів та інших речовин.

Основний патогенетичний фактор коронарної недостатності: ішемія міокарда.

Клінічно коронарна недостатність проявляється як ішемічна хвороба серця (ІХС, син.: коронарна хвороба серця – КХС). При поразці коронарних артерій можуть розвиватися різні форми стенокардії, інфаркт міокарда, аритмії, серцева недостатність, серцева смерть.

ВИДИ КОРОНАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Усі різновиди КН, залежно від ступеня та оборотності ураження міокарда, поділяють на оборотні та незворотні

ОБОРОТНІ ПОРУШЕННЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКУ

Оборотні (транзиторні) порушення коронарного кровотоку проявляються двома категоріями розладів:

- різними формами стенокардії та
- станами після початку реперфузії (реваскуляризації) раніше ішемізованої ділянки міокарда

СТЕНОКАРДІЯ

Стенокардія: типова форма коронарної недостатності.

Стенокардія характеризується оборотною локальною невідповідністю потреби міокарда в кисні та субстратах метаболізму в порівнянні з їх припливом по коронарним артеріям, а також порушенням відтоку від міокарда метаболітів, БАВ, іонів та інших речовин.

При стенокардії потреба в кровопостачанні завжди вища за його реальний рівень.

ВИДІЛЯЮТЬ КІЛЬКА РІЗНОВИДІВ СТЕНОКАРДІЇ:

- стенокардія стабільного (типового) перебігу. Це найчастіший вид стенокардії. Зазвичай вона є наслідком зниження коронарного кровотоку до критичного рівня або значного збільшення роботи серця, або поєднання того й іншого;

- стенокардія нестабільного перебігу (син.: наростаюча, нестабільна, загрожує розвитком інфаркту міокарда). Характеризується наростаючими за частотою, тривалістю та тяжкістю епізодами стенокардії, нерідко навіть і спокої. Ці епізоди зазвичай є результатом руйнування атеросклеротичної бляшки та розвитку тромбу на місці дефекту, або емболії коронарної артерії, або тривалого спазму її гілки. Нерідко епізоди стенокардії пролонговані у часі та завершуються інфарктом міокарда. У зв'язку з цим такі епізоди позначають як передінфарктний стан;

- Варіантна стенокардія (стенокардія Принцметала). Є результатом тривалого спазму стінок гілок коронарних артерій. Повторні, навіть короточасні (до 3-8 хв) епізоди стенокардії можуть призвести до формування невеликих ділянок некрозу міокарда з подальшим розвитком дрібновогнищового кардіосклерозу.

СТАН ПІСЛЯ РЕПЕРFUЗІЇ (РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ) МІОКАРДА.

Такі стани розвиваються у пацієнтів з ІХС після:

- хірургічного відновлення або значного збільшення кровотоку в коронарній артерії (наприклад, після аортокоронарного шунтування, стентування коронарних артерій або черезшкірної внутрішньосудинної ангіопластики);

- медикаментозного відновлення струму крові у коронарних артеріях (наприклад, внаслідок тромболізу, дезагрегації формених елементів крові за допомогою тромбо та фібринолітиків або дезагрегантів).

НЕЗВОРОТНІ ПОРУШЕННЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКУ

Необоротне припинення або тривале суттєве зменшення (порівняно з потрібним!) припливу крові коронарними артеріями в якомусь регіоні серця завершується, як правило, інфарктом міокарда.

Інфаркт міокарда: типова форма коронарної недостатності, що характеризується осередковим некрозом серця.

Інфаркт розвивається внаслідок значної та тривалої невідповідності між потребою міокарда у кисні та субстратах метаболізму та їх доставкою по коронарним артеріям, а також – порушення відтоку від міокарда метаболітів, БАВ, іонів та інших речовин.

Інфаркт міокарда загрожує небезпечними для життя пацієнта ускладненнями:

- гострою серцевою недостатністю,
- кардіогенним шоком,
- Набряком легень;
- розривом стінок шлуночка, міжшлуночкової перегородки чи аневризми;
- Недостатністю клапанів серця;
- Порушеннями ритму серця;
- Тромбоемболією.

Якщо інфаркт міокарда не призводить до смерті пацієнта, то загинла ділянка серця заміщається сполучною тканиною - розвивається кардіосклероз.

ПРИЧИНИ КОРОНАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Численні стани та фактори, здатні викликати коронарну недостатність, об'єднують у три основні взаємопов'язані та взаємозалежні групи

- зменшують приплив крові до міокарда коронарними артеріями;
- Підвищують споживання міокардом кисню та субстратів метаболізму;
- що знижують вміст у крові та клітинах міокарда кисню та/або субстратів метаболізму.

Зниження припливу крові до міокарда як причина КН

Фактори, що призводять до абсолютного зниження припливу крові до міокарда коронарними артеріями зустрічаються найчастіше. До найбільш значних серед них відносять:

- атеросклеротична ураження коронарних артерій. Більш ніж у 90% пацієнтів зі стенокардією на коронароангіограмах виявляються значні локальні звуження просвіту як мінімум однієї із вінцевих артерій серця;
- агрегація формених елементів крові(головним чином, еритроцитів, тромбоцитів) з утворенням тромбів у вінцевих артеріях серця. Цим процесам значною мірою сприяють атеросклеротичні зміни в стінках судин, турбулентний характер кровотоку у вінцевих судинах, підвищення вмісту та/або активності факторів згортання крові, що вивільняються з пошкоджених клітин крові та судинної стінки;
- Спазм коронарних артерій. Вирішальне значення у розвитку коронароспазма мають катехоламіни. У реальному житті коронарна недостатність є результатом дії комплексу взаємопов'язаних факторів: - скорочення гладком'язових клітин коронарних артерій та зменшення їх просвіту під впливом катехоламінів, тромбосану А2, ПгF2α та інших

вазоконстрикторів; -Зменшення внутрішнього діаметра просвіту коронарних артерій в результаті потовщення її стінки (за рахунок атеросклеротичних змін, гіпертрофії м'язової оболонки, фіброзних змін, набряку та ін); -звуження та закриття просвіту судини агрегатами формених елементів крові Ці уявлення підсумововані в концепції динамічного стенозу коронарних артерій.

Збільшення споживання міокардом кисню та субстратів метаболізму як причина КН

До факторів, що найчастіше і значно викликають підвищення споживання міокардом кисню, а також субстратів обміну речовин і що призводять до коронарної недостатності відносяться: - надлишок у серці катехоламінів і - робота серця, що зросла.

Надлишок у серці катехоламінів має виражену кардіотоксичну дію. Воно реалізується за участю кількох механізмів.

Коронарна недостатність при надмірній активації симпатикоадреналової системи характеризується як збільшенням витрати O₂ та метаболітів гіперфункціонуючим міокардом, так і обмеженням їх припливу до міокарда коронарними артеріями.

Зросла робота серця, а також причини, що її викликали, завжди призводять і до активації симпатикоадреналової системи. Останнє супроводжується вивільненням надлишку катехоламінів та реалізацією їх кардіотоксичної дії.

Зниження вмісту в крові та клітинах міокарда кисню та/або субстратів обміну речовин як причина КН

Системний дефіцит O₂ (загальна гіпоксія) та субстратів метаболізму нерідко спостерігається у пацієнтів із різними формами патології. Так, це закономірно виявляється при дихальній недостатності, при всіх формах анемії, недостатності кровообігу, ендо- та екзогенних інтоксикаціях, тривалому та значному фізичному навантаженні, при цукровому діабеті (дефіцит глюкози в клітинах), при гіпо- та дисліпідеміях (дефіцит у клітинах ВЖК) і т.п. станах. Відомо, що в аеробних умовах основними субстратами для синтезу АТФ у клітинах є жирні кислоти (65–70%), глюкоза (15–20%) та молочна кислота (10–15%).

МЕХАНІЗМИ УШКОДЖЕННЯ СЕРЦЯ ПРИ КОРОНАРНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Нестача кисню та/або субстратів обміну речовин у міокарді, а також порушення відтоку продуктів порушеного метаболізму, іонів, БАВ в умовах коронарної недостатності призводять до включення низки типових механізмів ушкодження міокарда.

Зазначені механізми реалізуються як і зоні ішемії, і її межами, хоча у

останньої — значно меншою мірою.

РОЗЛАД ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ КАРДІОМІОЦИТІВ ЗА КОРОНАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.

В умовах наростаючої ішемії в міокарді виснажується пов'язаний з міоглобіном кисень і знижується інтенсивність окислювального фосфорилування. Внаслідок зазначених змін у кардіоміоцитах зменшується вміст АТФ, а потім і креатинфосфату.

Розлад процесів енергозабезпечення кардіоміоцитів зумовлює зниження скоротувальної функції міокарда, порушення кровообігу в органах та тканинах, розвиток серцевих аритмій. Порушення ритму серця, своєю чергою, нерідко стають причиною раптової смерті пацієнтів із коронарною недостатністю.

Пошкодження мембран та ферментів кардіоміоцитів при коронарній недостатності.

Основні властивості міокарда (автоматизм, збудливість, провідність, скоротливість), а також їх регуляція значною мірою залежить від стану мембран і ферментів кардіоміоцитів. У разі ішемії їх ушкодження є наслідком дії низки загальних чинників. Основні механізми пошкодження клітинних мембран та ферментів наведені на.

ДИСБАЛАНС ІОНІВ ТА РІДИНИ ПРИ КОРОНАРНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ.

Іонний дисбаланс розвивається внаслідок розладів енергозабезпечення кардіоміоцитів, а також ушкодження їх мембран та ферментів.

Загальний вміст іонів у клітинах ішемізованого міокарда суттєво зростає. Всередині та позаклітинне співвідношення та розподіл окремих іонів, а також рідини в кардіоміоцитах змінюється по-різному.

Особливо важливі наступні – типові для ішемії міокарда – зміни вмісту іонів:

- збільшення $[K^+]$ поза кардіоміоцитами внаслідок зниження активності Na^+ , K^+ АТФази, дефіциту АТФ та підвищення проникності плазматичної мембрани; втрата K^+ кардіоміоцитами супроводжується підвищенням його вмісту в інтерстиціальній рідині та крові.

Гіперкаліємія є однією з характерних ознак коронарної недостатності, особливо при інфаркті міокарда.

- підвищення вмісту іонів Na^+ у кардіоміоцитах;
- збільшення $[Ca^{2+}]$ у клітинах міокарда. Зазначені вище зміни призводять до накопичення надлишку рідини у клітинах міокарда;
- Розлад регуляції об'єму клітин міокарда.

Дисбаланс іонів та рідини викликає порушення фундаментальних процесів у міокарді, насамперед його скоротувальної функції та

електрогенезу.

У зв'язку із суттєвим розладом трансмембранного електрогенезу розвиваються аритмії серця.

Розлади механізмів регуляції серцевої діяльності при коронарній недостатності.

Зміна функції серця в цілому, а також характер та ступінь ушкодження його клітин при коронарній недостатності є результатом не лише прямої їх альтерації патогенними факторами ішемії. Значною мірою ці зміни обумовлені розладами механізмів регулювання серцевої діяльності. Вони розвиваються на одному (рідше) або кількох (частіше) рівнях: - взаємодії БАВ (гормонів, нейромедіаторів) з рецепторами; - утворення клітинних (других) посередників регуляторних впливів; - метаболічних клітинних.

Коронарна недостатність характеризується стадійними змінами активності симпатичного та парасимпатичного механізмів регуляції:

- на початковому етапі ішемії міокарда, як правило, спостерігається значна активація симпатикоадреналової системи. Це супроводжується збільшенням вмісту в міокарді норадреналіну і особливо адреналіну. Внаслідок цього розвивається тахікардія, збільшується серцевий викид крові, що зазвичай знижується відразу після початку епізоду коронарної недостатності. Паралельно з цим можуть посилюватися і парасимпатичні впливи (про що свідчить збільшення в міокарді вмісту ацетилхоліну), проте ступінь їх посилення менший, ніж симпатичний;

- на пізніших термінах коронарної недостатності (через кілька десятків хвилин, іноді – годин) зазвичай реєструється зменшення вмісту в міокарді вмісту норадреналіну та збереження підвищеного рівня ацетилхоліну. Одночасно відзначаються ознаки домінування парасимпатичних регуляторних впливів: брадикардія, зниження величини серцевого викиду, швидкість скорочення та розслаблення міокарда;

- в умовах коронарної недостатності (особливо при тривалій ішемії та на початковому етапі реперфузії міокарда) закономірно розвивається важливий патогенетичний феномен: гормонейромедіаторна дисоціація катехоламінів (співвідношення нейромедіатора норадреналіну та гормону адреналіну).

ФЕНОМЕН: ГОРМОНЕЙРОМЕДІАТОРНОЇ ДИСОЦІАЦІЇ катехоламінів характеризується:

- значним збільшенням в ішемізованому міокарді концентрації адреналіну та реалізацією його кардіотоксичних ефектів.

- Одночасним зменшенням вмісту в ішемізованому міокарді норадреналіну.

Феномен гормоно-нейромедіаторної дисоціації катехоламінів обумовлює потенціювання ішемічного та реперфузійного пошкодження міокарда.

Коронарна недостатність супроводжується іншими змінами нейрогуморальної регуляції функції серця. Вони, як правило, індивідуалізовані (залежно від тривалості епізоду коронарної недостатності,

числа їх в анамнезі, віку пацієнта, виразності серцевої недостатності тощо) та спеціально розглядаються у клінічних посібниках.

Найбільш поширені форми коронарної недостатності — стенокардії різної течії — характеризуються спонтанною або спричиненою медикаментозною зміною більш менш тривалого періоду ішемії міокарда періодом відновлення коронарного кровотоку — реперфузією.

Частота станів, зумовлених постоклюзійною (постстенотичною) реперфузією міокарда в останні десятиліття значно збільшилася у зв'язку з впровадженням у клінічну практику різних хірургічних (аорто-коронарне шунтування, стентування коронарних артерій) та/або медикаментозних (фібринолизис), фібринолізис. методів усунення стенозу чи оклюзії магістральних гілок коронарних артерій

Відновлення струму крові (реперфузія) є найефективнішим способом припинення дії патогенних факторів ішемії міокарда та усунення наслідків їхнього впливу на серце.

Адаптивні ефекти реперфузії:

- перешкода розвитку інфаркту міокарда;
- запобігання формуванню аневризми в раніше ішемізованій зоні серця;
- Стимуляція утворення сполучної тканини в стінці аневризми, якщо вона вже розвинулася;
- Потенціювання процесу відновлення скорочувальної функції серця.

Водночас початковий етап постоклюзійної реперфузії коронарних судин та міокарда нерідко супроводжується суттєвими розладами функції серця:

- розвитком аритмій, включаючи фібриляцію шлуночків, що загрожує смертю пацієнта;
- дестабілізацією показників центрального та органотканинного кровообігу; - дисбалансом біохімічних та електрофізіологічних параметрів серця.

У зв'язку з цим, на ранньому етапі реперфузії можливе пролонгування і навіть потенціювання пошкодження ділянки серця, що реперфузується.

Коронарна недостатність є сукупністю двох синдромів: ішемічного та реперфузійного, а не лише одного – ішемічного (як вважалося раніше).

УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ПРИ ЙОГО РЕПЕРФУЗІЇ

Постоклюзійна реперфузія коронарних артерій має, поряд з основним: репаративним, відновним ефектом, також і патогенну дію на міокард. Останнє є сукупним наслідком пролонгування його ішемічного ушкодження, і навіть додаткової альтерації міокарда чинниками реперфузії і реоксигенації.

Основними механізмами додаткового – реперфузійного – ушкодження клітин міокарда є:

- Погіршення порушення енергетичного забезпечення клітин міокарда, що реперфузується на етапах ресинтезу, транспорту, утилізації енергії АТФ. Це характеризується: - Зниженням ефективності ресинтезу АТФ. Причинами

додаткового – реперфузійного – пригнічення рефосфорилювання АДФ є: іпергідратація, набухання та руйнування мітохондрій у міокарді, що реперфузується (результат осмотичного набряку органел, перерозтягнення і розриву їх мембран у зв'язку з надлишковим накопиченням Ca^{2+} ; вихід АДФ, АМФ та інших пуринових сполук з мітохондрій кардіоміоцитів у міжклітинну рідину; - Порушенням механізму транспорту енергії АТФ у клітинах міокарда; - Зниженням ефективності механізмів утилізації енергії АТФ;

- наростання ступеня пошкодження мембран та ферментів клітин та міокарда. Причини цього: реперфузійна (киснева залежна) інтенсифікація ліпопероксидного процесу, кальцієва активація протеаз, ліпаз, фосфоліпаз та інших гідролаз, а також осмотичне набухання та розрив мембран клітин міокарда та їх органел;

- Потенціювання дисбалансу іонів та рідини в кардіоміоцитах. Причинами цього вважають реперфузійні розлади процесів енергозабезпечення та пошкодження мембран та ферментів. У результаті клітинах міокарда накопичується надлишок Na^{+} і Ca^{2+} як наслідок — рідини;

- зниження ефективності регуляторних (нервових, гуморальних) впливів на клітини міокарда (у нормі, що сприяють інтеграції та нормалізації внутрішньоклітинних процесів);

- наростання вираженості гормонейромедіаторної дисоціації катехоламінів.

Ефективна профілактика та терапія постішемічних реперфузійних станів дозволяє:

- запобігти розвитку інфаркту міокарда або значно зменшити обсяг ураженої ділянки міокарда;

- стимулювати процеси репарації у серцевому м'язі;

- Нормалізувати скорочувальну функцію серця;

- Відновити оптимальні параметри кровообігу в організмі.

ЗМІНА ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ ПРИ КОРОНАРНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Коронарна недостатність супроводжується характерними змінами на ЕКГ та показників скорочувальної функції серця.

Зміни на ЕКГ при гострому епізоді коронарної недостатності: у момент больового нападу, як правило, реєструються: - на початковому етапі епізоду: тимчасовий підйом сегмента ST (при варіантній стенокардії – як правило); - у подальшому спостерігається зниження (депресія) сегмента ST та інверсія зубця T.

ХАРАКТЕРНІ ЗМІНИ СКОРОЧУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ ПРИ ГОСТРОМУ ЕПІЗОДІ КОРОНАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ:

- ударний та серцевий викид, як правило, знижуються. Причина цього: «вимкнення» ішемізованого регіону міокарда із скорочувального процесу. Одним із механізмів компенсації зниження ударного викиду серця є тахікардія. Вона обумовлена, головним чином, активацією

симпатикоадреналової системи (у відповідь на падіння величини серцевого викиду), а також підвищенням тиску крові в порожнистих венах і передсердях;

- Кінцевий діастолічний тиск у порожнинах серця зазвичай зростає. Основні причини цього: - зниження скорочувальної функції пошкодженого міокарда та - зменшення ступеня діастолічного розслаблення міокарда. Це спричинено субконтрактурним станом його у зв'язку з надлишком Ca^{2+} у цитозолі та міофібрилах кардіоміоцитів;

- швидкість систолічного скорочення та діастолічного розслаблення міокарда суттєво знижуються. Основні причини цих змін: - Дефіцит енергії АТФ; - пошкодження мембран міофібрил, саркоплазматичної мережі та саркоплазми; - Зниження активності Ca^{2+} -залежних АТФаз.

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Серцева недостатність (СН) — одна з найчастіших причин втрати працездатності, інвалідизації та смерті пацієнтів, які страждають на захворювання системи кровообігу.

Серцева недостатність — не нозологічна форма. Це синдром, що розвивається при багатьох хворобах, у тому числі - вражають органи та тканини, що не належать до ССС.

Серцева недостатність: типова форма патології серця, за якої воно не забезпечує потреби органів і тканин в адекватному (їх функції та рівні пластичних процесів у них) кровопостачанні.

Виявляється серцева недостатність меншою (порівняно з необхідною) величиною серцевого викиду, а також первинно — циркуляторною гіпоксією.

Сутність СН полягає в тому, що серце (при цьому ОПСС та ОЦК) не може перемістити в артеріальне русло всю кров, що припливає до нього по венах.

ПРИЧИНИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

До розвитку СН наводить дію двох груп факторів:

- надають безпосередню шкідливу дію на серці;
- що обумовлюють функціональне навантаження серця.

ПОШКОДЖЕННЯ СЕРЦЯ ЯК ПРИЧИНА СН

Фактори, що безпосередньо ушкоджують серце, можуть мати фізичну, хімічну та біологічну природу.

Фізичні чинники. Найчастіше це: - здавлення серця (ексудатом, кров'ю, емфізематозними легень, пухлиною); - Вплив електричного струму (при електротравмі, проведенні процедури дефібриляції серця); - механічна травма (при забитих місцях грудної клітки, проникаючих пораненнях, хірургічних маніпуляціях).

Хімічні фактори. До них належать: - нелікарські хімічні сполуки (наприклад, роз'єднувачі окисного фосфорилування, солі кальцію та

важких металів, інгібітори ферментів, гідроперекису ліпідів); - лікарські засоби у неадекватному дозуванні (наприклад, антагоністи кальцію, серцеві глікозиди, адреноблокатори); - дефіцит кисню чи речовин, необхідні обміну речовин (наприклад, іонів).

Біологічні чинники Найчастіше це: - високі рівні БАВ(наприклад, катехоламінів або тиреоїдних гормонів); - дефіцит чи відсутність БАВ, необхідні метаболізму міокарда (наприклад, ферментів, вітамінів та інших.); - кардіоміопатії (ураження серця, переважно незапальної природи, що характеризуються змінами електрофізіологічних та інших біологічних властивостей серця).

ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ СЕРЦЯ ЯК ПРИЧИНА СН

Причини перевантаження серця поділяють на дві підгрупи, що викликають: - збільшення переднавантаження та/або - підвищення післянавантаження на нього.

Види серцевої недостатності

Диференціювання видів СН заснована на декількох основних критеріях: - походження її; - швидкості її розвитку; - переважного ураження відділу серця; - переважної недостатності фази серцевого циклу; - первинність ураження міокарда.

ВИДИ СН ЗА ПОХОДЖЕННЯМ:

Міокардіальна форма: розвивається переважно внаслідок безпосереднього пошкодження міокарда.

Перевантажувальна форма: виникає переважно в результаті перевантаження серця (збільшення перед-або постнавантаження).

Змішана форма: результат поєднання прямого пошкодження міокарда та його навантаження.

ВИДИ СН ЗА ШВИДКІСТЮ РОЗВИТКУ:

Гостра СН (Розвивається протягом хвилин і годин). Є результатом інфаркту міокарда, гострої недостатності мітрального та аортального клапанів, розриву стінок лівого шлуночка.

Хронічна СН(Формується поступово, протягом тижнів, місяців, роками). Є наслідком артеріальної гіпертензії, хронічної дихальної недостатності, тривалої анемії, вад серця.

ВИДИ СН ЩОДО ІНІЦІАЛЬНОГО МЕХАНІЗМУ РОЗВИТКУ

Первинна чи кардіогенна.Розвивається внаслідок переважного зниження скорочувальної функції серця при близькій до нормальної величини припливу венозної крові до нього. Найчастіше спостерігається при ІХС, міокардитах, кардіоміопатіях.

Вторинна чи некардіогенна. Виникає внаслідок первинного переважного зменшення венозного припливу до серця при близькій до нормальної величини скорочувальної функції міокарда. Найчастіше зустрічається при

гострій масивній крововтраті, порушенні діастолічного розслаблення серця та заповнення його камер кров'ю (наприклад, при здавленні серця рідиною в порожнині перикарда - кров'ю, ексудатом), епізодах пароксизмальної тахікардії, колапсі.

ВИДИ СН ЗА ПЕРЕВАЖНО УРАЖЕНИМ ВІДДІЛОМ СЕРЦЯ

Лівошлуночкова серцева недостатність. Може бути спричинена перевантаженням лівого шлуночка (наприклад, при стенозі гирла аорти) або зниженням його скорочувальної функції (наприклад, при інфаркті міокарда).

Правошлуночкова серцева недостатність. Виникає при механічному перевантаженні правого шлуночка (наприклад, при звуженні отвору клапана легеневої артерії) або високому тиску легеневої артерії (при легеневій гіпертензії).

Тотальна серцева недостатність. При цій формі СН є ознаки і лівошлуночкової та правошлуночкової серцевої недостатності.

ВИДИ СН ЩОДО ПЕРЕВАЖНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ФАЗИ СЕРЦЕВОГО ЦИКЛУ

Переважно діастолічна СН. При ній порушено розслаблення та наповнення шлуночків серця. Це призводить до збільшення кінцевого діастолічного тиску. Зумовлено це гіпертрофією чи фіброзом міокарда.

Переважно систолічна СН. Як правило вона має хронічний перебіг. При ній порушується функція серця, що прогнітає, що проявляється зменшенням серцевого викиду.

ЗАГАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Міокардіальна форма СН характеризується зниженням напруги, що розвивається серцем, і проявляється падінням сили і швидкості його скорочення і розслаблення.

Перевантажувальна форма СН формується на тлі більш менш тривалого періоду його гіперфункції і також призводить до зниження сили і швидкості скорочення і розслаблення серця.

В обох випадках (і при перевантаженні, і при пошкодженні серця) зниження його скорочувальної функції супроводжується включенням екстра- та інтракардіальних механізмів компенсації цього зсуву. Усі ці механізми, попри відоме своєрідність, за умов цілісного організму взаємопов'язані.

КОМПЕНСАТОРНА ГІПЕРФУНКЦІЯ СЕРЦЯ

Функціонування механізму Франка Старлінга та гомеометричного механізму забезпечує екстрену компенсацію скорочувальної функції перевантаженого або пошкодженого міокарда. Це супроводжується значним і більш менш тривалим збільшенням інтенсивності функціонування серця: його компенсаторною гіперфункцією.

КОМПЕНСАТОРНА ГІПЕРТРОФІЯ СЕРЦЯ

Гіперфункція міокарда зумовлює експресію окремих генів кардіоміоцитів. Це проявляється збільшенням інтенсивності синтезу нуклеїнових кислот та білків. Прискорення синтезу нуклеїнових кислот та білків міокарда призводить до наростання його маси – компенсаторної гіпертрофії серця (КГТ).

Значення компенсаторної гіпертрофії серця полягає в тому, що збільшена функція міокарда виконується масою, що зросла.

МЕХАНІЗМИ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ ГІПЕРТРОФОВАНОГО СЕРЦЯ

Потенційні можливості гіпертрофованого міокарда та збільшувати силу та швидкість скорочення не безмежні.

Якщо на серці продовжує діяти підвищене навантаження або воно додатково пошкоджується, сила та швидкість його скорочень падають, а їхня енергетична «вартість» зростає: розвивається декомпенсація гіпертрофованого серця.

В основі декомпенсації тривало гіпертрофованого міокарда лежить порушення збалансованості зростання різних його структур. Ці зрушення — поруч із іншими—зумовлює зменшення сили серцевих скорочень і швидкості контрактильного процесу, тобто. - Розвиток серцевої недостатності.

КЛІТИННІ ТА МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ СН

Зниження скорочувальної функції серця є результатом розвитку СН різної етіології.

Незважаючи на відмінність причин і відоме своєрідність початкових ланок патогенезу СН, її механізми на клітинному та молекулярному рівнях єдині.

РОЗЛАДИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ПРИ СН

Загальна характеристика порушень регуляції клітинних функцій наведено у розділі 5 «Ушкодження, адаптація та патологія клітин». Нижче розглянуті лише важливі для розвитку СН, зміни симпатичної та парасимпатичної регуляції серця.

Зміни механізмів симпатичного регулювання включають:

- Зменшення вмісту нейромедіатора симпатичної нервової системи: норадреналіну в тканині серця. Причини цього: - зниження синтезу норадреналіну в нейронах симпатичної нервової системи внаслідок придушення активності ферменту тирозингідроксилази та -гальмування захоплення норадреналіну нервовими закінченнями;

- Зниження адренореактивних властивостей серця, тобто. вираженості іно-, хроно-, дромо- та батмотропних ефектів норадреналіну та адреналіну.

Зміна механізмів парасимпатичної регуляції полягають у підвищенні ефектів впливу ацетилхоліну на Мхолінорецептори.. Це викликає зменшення частоти серцевих скорочень, інгібуючи утворення ЦАМФ та стимулюючи утворення ЦГМФ. Остання активує цГМФ-залежну кінразу, яка пригнічує активність потенціалзалежних Ca^{2+} -каналів.

Зміна механізмів парасимпатичної регуляції при СН виражена значно менше, ніж симпатична. Це є результатом вищої резистентності парасимпатичних механізмів до факторів, що пошкоджують.

Головним патогенним наслідком порушення симпатичних та парасимпатичних впливів на міокард при СН полягають у зниженні ступеня керованості та надійності регуляції серця. Це призводить до падіння темпу та величини мобілізації скорочувальної функції серця, особливо у надзвичайних умовах.

ПРОЯВИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

КЛІНІЧНІ ВАРІАНТИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

ГОСТРА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Гостра серцева недостатність: раптове порушення насосної функції серця, що веде до неможливості підтримки адекватного кровообігу.

Етіологія гострої СН

Гостра СН розвивається при станах, що призводять до швидкого та значного зниження серцевого викиду. Найчастіше це спостерігається при інфаркті міокарда. Однак, гостра СН можлива і за високого серцевого викиду.

Гостра СН має три основні клінічні варіанти:

- серцева астма,
- гострий кардіогенний набряк легень,
- Кардіогенний шок.

Серцева астма

Серцева астма (задуха, пароксизмальна нічна задишка) виникає в результаті застою крові в малому колі кровообігу як прояв інтерстиціального набряку легень та швидкого збільшення тиску крові в судинах малого кола кровообігу.

Кардіогенний тек легких

Набряк легень поділяють на інтерстиціальний (спостерігається при серцевій астмі) та альвеолярний, які розглядають як дві стадії одного процесу.

Інтерстиціальний набряк легень: набряк паренхіми легень без виходу трансудату у просвіт альвеол. Клінічно проявляється задишкою та кашлем без мокротиння. При прогресуванні процесу виникає альвеолярний набряк.

Альвеолярний набряк легень характеризується трансудація плазми в просвіт альвеол. У хворих з'являється кашель з відділенням пінистого мокротиння, ядуха, у легень вислуховуються хрипи. Набряк легень розвивається при збільшенні тиску заклинювання легеневих капілярів 25 мм рт.ст.

КАРДІОГЕННИЙ ШОК

Кардіогенний шок розвивається внаслідок гострого зниження серцевого

викиду. Як правило, він виникає при обширному інфаркті міокарда на тлі множинного ураження вінцевих артерій.

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Хронічна СН: клінічний синдром, що ускладнює перебіг низки захворювань. Вона характеризується розвитком задишки (спочатку при фізичному навантаженні, а потім і у спокої), периферичними набряками та ознаками порушення функції серця у спокої.

ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ХРОНІЧНОЇ СИСТОЛІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Під впливом цих причин порушується насосна функція серця. Це призводить до зменшення серцевого викиду. В результаті розвивається гіпоперфузія органів та тканин. Найбільше значення має зниження перфузії серця, нирок, периферичних м'язів.

Зменшення кровопостачання серця та розвиток його недостатності веде до активації симпатикоадреналової системи та почастішання ритму серця. Зменшення перфузії нирок обумовлює стимуляцію ренін-ангіотензинової системи. Ангіотензину II викликає вазоконстрикцію, затримку рідини (набряки, збільшення ОЦК) та подальше збільшення переднавантаження на серце. Зниження перфузії периферичних м'язів (і як наслідок – розвиток гіпоксії) обумовлює накопичення в них недоокислених продуктів метаболізму і як результат – виражену стомлюваність.

ХРОНІЧНА ДІАСТОЛІЧНА СН

Хронічна діастолічна СН характеризується порушенням розслаблення та наповнення лівого шлуночка. Зумовлена вона гіпертрофією міокарда, його фіброзом чи клітинною (лейкоцитарною) інфільтрацією. Це призводить до збільшення кінцевого діастолічного тиску в лівому шлуночку та розвитку серцевої недостатності.

Етіологія та патогенез хронічної діастолічної СН

Виникнення діастолічної СН найчастіше викликають: - ішемічна хвороба серця (з інфарктом міокарда або без нього), - гіпертрофічна кардіоміопатія, - амілоїдоз серця, - артеріальна гіпертензія, - клапанні вади серця, - цукровий діабет, - констриктивний перикардит.

В результаті зниження податливості та порушення наповнення лівого шлуночка в ньому підвищується кінцевий діастолічний тиск, що спричиняє зниження серцевого викиду. Збільшується тиск у лівому передсерді, малому колі кровообігу. Надалі може виникати правошлуночкова серцева недостатність.

ПРИНЦИПИ НОРМАЛІЗАЦІЇ ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ ЗА ЙОГО НЕДОСТАТНОСТІ

Лікувальні заходи при СН проводяться комплексно. Вони спрямовані на

припинення (зниження ступеня) патогенної дії причинного фактора (етіотропна терапія), розрив ланок її розвитку (патогенетична терапія), потенціювання адаптивних процесів (саногенетична терапія).

При своєчасному початку терапії та її раціональному проведенні можлива тривала нормалізація серцевої діяльності та системної гемодинаміки.

Тема 34. Порушення кровообігу спричинене порушенням функцій судин. Загальна характеристика виникнення гіпертонічної хвороби. Атеросклероз: етіологія, патогенез.

СУДИННА НЕДОСТАТНІСТЬ. АТЕРОСКЛЕРОЗ.

Судинна недостатність - патологічний стан, що характеризується розладами загального або місцевого кровообігу, основою яких є недостатність гемодинамічної функції кровоносних судин внаслідок порушень їх тону, прохідності, зменшення об'єму циркулюючої в них крові.

Залежно від поширеності проявів судинну недостатність поділяють на системну, провідним патогенетичним ланкою і основною ознакою якої являється патологічне зниження системного АТ, і регіонарну, яка виявляється місцевими розладами кровопостачання органів і тканин.

За темпами розвитку і перебігу судинну недостатність поділяють на гостру і хронічну.

Обов'язковим проявом системної гострої і хронічної судинної недостатності є артеріальна гіпотензія. При цьому гостра судинна недостатність характеризується швидким і вираженим падінням артеріального тиску - колапсом, який може мати прогресуючий характер, бути складовою частиною важких генералізованих порушень гемодинаміки при шоці або виражатися короточасним, але глибоким порушенням кровопостачання органів і тканин, при якому перш за все випадає функція найбільш чутливою до ішемії кори головного мозку, що проявляється тимчасовою втратою свідомості - непритомністю.

ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

Гостра судинна недостатність - одна з найбільш часто зустрічаються форма так званої ургентної патології. Вона виникає при:

- > Важких загальних і черепно-мозкових травмах,
- > Крововтраті,
- > Різних хворобах серця,
- > Великих опіках,
- > Гострих отруєннях,
- > Важко протікають інфекційних захворюваннях,
- > Органічних ураженнях і функціональних розладах ЦНС.,
- > Гіперчутливості барорецепторів каротидного синуса,
- > Надниркової недостатності та ін.

Як гостра, так і хронічна системна судинна недостатність характеризується зменшенням об'ємної швидкості кровотоку і інтенсивності обміну речовин через мембрани капілярів у всіх органах і тканинах організму через зниження тиску крові в артеріальній системі і капілярах. Наслідком

цього є гіпоксія, дефіцит енергозабезпечення та порушення метаболізму в клітинах різних органів, призводить до часткового або повного випадання їх функцій. Гемодинамічною основою гіпотензії може бути зниження серцевого викиду (МОК), в тому числі внаслідок зменшення венозного повернення; зниження периферичного опору кровотоку (переважно на рівні прекапілярів), зменшення ОЦК або поєднання цих факторів.

При гострій судинній недостатності відповідно провідним значенням недостатності будь-якого з гемодинамічних механізмів формування кров'яного тиску можна виділити три варіанти колапсу - кардіогенний, ангіогенний і гіповолемічний. Останній розвивається внаслідок абсолютного зменшення ОЦК при крововтраті (складова частина проявом геморагічного шоку), плазмовтраті (при великих опіках), зневодненні організму.

Гіповолемічний колапс супроводжується компенсаторними реакціями центрального кровообігу (зниженням тону мозку і різкою гіпертонією периферичних артерій), підвищенні тону системних вен. Однак це не запобігає критичному зниженню венозного повернення при вертикальному положенні тіла, в результаті чого легко виникає ортостатична непритомність. Через значне зростання периферичного опору кровотоку, діастолічний АТ знижується повільніше систолічного, тому раніше всього відзначається падіння пульсового АТ.

В основі кардіогенного колапсу лежить різке зниження насосної функції серця з падінням МОК. Останнє спостерігається при раптовій значній брадикардії, наприклад при повній поперечній блокаді серця, при пароксизмальній тахікардії і пароксизмальних тріпотіннях або мерехтіння передсердь (див. Миготлива аритмія) з дуже високою частотою скорочень шлуночків серця або при їх фібриляції (так званий аритмогенного колапс); при значному зниженні скорочувальної функції серця у хворих з гострим інфарктом міокарда, міокардитом, а також при тампонаді серця.

Ангіогенний колапс найчастіше обумовлений патологічним збільшенням ємності венозного русла з частковою секвестрацією в ньому крові і зменшенням її венозного повернення до серця (при цьому в артеріальному руслі обсяг крові зменшується і розвиваються реакції централізації кровообігу, як при гіповолемічному колапсі), а в деяких випадках (наприклад, при інфекційно-токсичному колапсі) його розвитку сприяє і гостра системна артеріальна гіпотонія, яка веде до патологічного зниження периферичного опору до току.

Причиною збільшення ємності венозного русла можуть бути як органічне ураження стінок, так і функціональна гіпотонія вен внаслідок порушень регуляції судинного тону: ослаблення адренергічних, зокрема симпатикотонічних, впливів, переважання ваготонії, дисбалансу впливів на тонус гуморальних

вазоактивних факторів (наприклад, при гіпокапнічній непритомності). Порушення нервової регуляції, що призводять до судинної недостатності, можуть бути психогенними (так званою простою непритомністю), рефлекторними (найбільш характерно для синдрому

гіперчутливості кардіогенного синуса); зумовленими інтоксикацією ЦНС (при отруєннях, інфекціях) лікарської блокадою адренергічних станів (при передозуванні гіпотензивних засобів) або пов'язаними з органічним ураженням симпатичного відділу ЦНС (синдром Шая-Дрейджера). Без порушення регуляції судинного тону короточасна функціональна судинна недостатність можлива в тих випадках, коли швидкість перерозподілу великої маси крові в венозному руслі перевищує швидкість розвитку адаптаційної тоничної реакції вен (так звана перерозподільна непритомність). Це спостерігається, наприклад, при раптовому розширенні вен черевної порожнини через різке зниження внутрішньочеревного тиску під час швидкої пункційної евакуації рідини при асциті, вставанні після тривалого перебування на корточках, коли гравітаційне перерозподіл крові прискорюється механізмом реактивної гіперемії. Ангіогенний колапс лежить в основі більшості гострих ортостатичних розладів кровообігу і нерідко супроводжується ортостатичною непритомністю. У патогенезі непритомності, що розвивається при гіпервентиляції, істотне значення має обумовлене гіпокапією звуження мозкових артерій (замість їх компенсаторного розширення при падінні АТ).

Наведені гемодинамічні фактори патогенезу гострої судинної недостатності, навіть в разі її проявів у формі короточасного непритомності, зазвичай поєднуються. Так, у розвитку вазовагальної непритомності при синдромі гіперчутливості каротидного синуса беруть участь як вазодепресорного (через рефлекторну асимпатикотонію), так і кардіодепресорні (внаслідок рефлекторного збудження вагуса) механізми падіння артеріального тиску. Однак загальний ОЦК при короточасній гострій судинній недостатності, що виявляється тільки непритомністю, не зменшується (він лише перерозподіляється з артеріального русла у венозне). Більш тривала і виражена судинна недостатність, тобто колапс як самостійна форма її клінічних проявів, незалежно від його первинної гемодинамічної природи (геморагічний, кардіогенний, ангіогенний) і від того, супроводжується колапс непритомністю чи ні, характеризується неодмінною участю в його патогенезі гіповолемії, походження якої при судинній недостатності різної етіології. Так, при інфекційно-токсичному колапсі, що розвивається внаслідок гострої гіпотонії судин зазвичай на тлі критичного зниження температури тіла (див. Гарячки), в механізмі його розвитку з самого початку має значення гіповолемія, обумовлена втратою рідини і солей в зв'язку з рясним потовиділенням і надлишковою фільтрацією рідини з крові в тканини через підвищену проникності стінок капілярів. Останній механізм завжди бере участь в патогенезі гіповолемії при щогі будь-якої етіології, для якого характерні порушення функції клітинних мембран, в тому числі в капілярах. При цьому колапс становить лише частина проявів шоку, характеризується тотальною дезорганізацією регуляції вегетативних функцій на всіх рівнях. Відмінною рисою шоку є глибокі розлади мікроциркуляції у всіх органах і тканинах з блокадою клітинного дихання і різким порушенням клітинного метаболізму,

для усунення яких відновлення АТ до нормальних значень саме по собі зазвичай буває недостатнім.

У патогенезі хронічної системної судинної недостатності беруть участь ті ж гемодинамічні порушення, що і при гострій, але формуються на основі постійно діючої причини - хронічного захворювання серця, судин або апарату їх регуляції (див. Артеріальна Гіпотензія). Одночасна участь гіповолемії, кардіо- та ангіогенних факторів в патогенезі хронічної системної судинної недостатності характерно для її розвитку при хворобі Аддісона.

Клінічна картина і діагноз

Об'єктивною і достатньою для обґрунтування діагнозу системної судинної недостатності ознакою є патологічне зниження артеріального тиску. Однак абсолютна величина АТ через виражені коливання індивідуальної норми не може бути оцінена як патологічна без урахування інших проявів судинної недостатності, особливо гострої, бо остання може розвинутиися при величині АТ, яка визначається в межах формальної норми (наприклад, у осіб з вихідною артеріальною гіпертензією) і бути відсутнім при значеннях АТ нижче 100/60 мм рт.ст. (У осіб з так званою фізіологічною артеріальною гіпотензією). Тому діагноз гострої судинної недостатності встановлюють на підставі сукупності симптомів недостатності системної гемодинаміки, які можуть формувати клінічну картину непритомності, колапса або шока.

Хронічна системна судинна недостатність має свої особливості, які залежать від її етіології та патогенезу, проте виділяють і загальну для більшості її етіологічних форм сукупність симптомів. До них відносяться:

- > низкий АТ,
- > Загальна слабкість і швидку стомлюваність при навантаженні, нерідко мерзлякуватість,
- > Схильність до гіпотермії (якщо немає поточної хронічної інфекційної інтоксикації),
- > Ортостатична непритомність,
- > Тахікардія (за винятком судинної недостатності при хворобі Аддісона, синдром Шая-Дрейджера та інших захворюваннях, що супроводжуються брадикардією).
- > Малий пульс на променевих артеріях, особливо при вертикальному положенні тіла. Патогенетический діагноз уточнюють за допомогою дослідження величини серцевого викиду (в умовах поліклініки визначення її можливо методом реокардіографія) і середнього артеріального тиску (методом механокардіографії) для розрахунку загального периферичного опору кровотоку, проведення ортостатичних проб.

Зазвичай хронічну судинну недостатність встановлюють при вже відомому основному захворюванні, але в деяких випадках судинна недостатність виявляється при першому зверненні хворого до лікаря і її етіологічний діагноз вимагає цілеспрямованого обстеження хворого.

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Одним з найбільш поширених захворювань, що грає найважливішу роль в розвитку інших патологічних процесів, що вражають серцево-судинну систему є атеросклероз (від грец. Athere - кашка, sclerosis - ущільнення)

Атеросклероз - захворювання, що виникає в результаті первинної альтерації ендотелію судин, що вражає переважно артерії м'язового і м'язово-еластичного типу, в основі якого лежить запальний процес і порушення транспортної функції ліпопротеїнів, що виявляється імбібіцією судинної стінки ліпідами з подальшим розвитком навколо цих відкладень реактивних змін.

Тема 35. Загальна характеристика виникнення аритмій: етіологія, класифікація, патогенез.

АРИТМІЇ СЕРЦЯ

Аритмія: типова форма патології серця, що характеризується порушенням частоти та періодичності генерації в ньому імпульсів збудження та/або послідовності збудження передсердь та шлуночків серця.

ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ АРИТМІЙ.

Аритмії є наслідком порушення таких основних властивостей серця:

- автоматизму,
- провідності,
- збудливості та
- їх комбінованих розладів.

ВАЖЛИВО: розлади скоротливості не є (!) причиною порушень ритму серця. Порушення скоротливості – причина серцевої (міокардіальної) недостатності.

АРИТМІЇ, ЩО РОЗВИВАЮТЬСЯ ВНАСЛІДОК ПОРУШЕННЯ АВТОМАТИЗМУ

Зміна нормального автоматизму обумовлена порушенням функцій синусно-передсердного вузла, водіїв ритму другого та третього порядків.

Виникнення патологічного автоматизму (ектопічної активності) може спостерігатися в передсердях, шлуночках, пучку Гіса, волокнах Пуркінє при частковій деполяризації кардіоміоцитів та клітин провідної системи.

Тригерна активність (рання і пізня постдеполяризація) обумовлює виникнення ектопічних імпульсів: рання постдеполяризація розвивається під час третьої фази ПД (реполяризації), пізня-після її закінчення.

При ранній постдеполяризації ектопічні імпульси формуються у фазу ранньої реполяризації при повільному ритмі внаслідок збільшення тривалості ПД (при подовженні інтервалу QT або низькому внутрішньоклітинному вмісті іонів калію). Прикладом може бути шлуночкова тахікардія типу «пірует»

(torsade de pointes) за умов домінування парасимпатичних впливів серце (наприклад, при неврозах чи гіпотиреозі).

При пізній постдеполяризації Ектопічні імпульси виникають і натомість прискореного ритму. Основною причиною їх вважають перевантаження кардіоміоцитів іонами кальцію внаслідок надлишкових адренергічних впливів на серце при гіпертрофії міокарда та серцевої недостатності, інтоксикації серцевими глікозидами, реперфузії міокарда (відновлення порушеного кровотоку в судинах серця за допомогою тромболітиків).

ВИДИ АРИТМІЙ ВНАСЛІДОК ПОРУШЕННЯ АВТОМАТИЗМУ СЕРЦЯ.

Залежно від місця (топографії) генерації аномального імпульсу збудження виділяють номотопні та гетеротопні аритмії.

НОМОТОПНІ АРИТМІЇ.

Вони виникають у синусно-передсердному вузлі.

До номотопних аритм відносять: - синусову тахікардію, - синусову брадикардію, - синусову аритмію.

ГЕТЕРОТОПНІ АРИТМІЇ. Це ектопічні ритми. Вони формуються поза синусопередсердним вузлом і обумовлені зниженням автоматизму вищих центрів ритмогенезу.

До гетеротопних аритмій належать:- міграцію надшлуночкового водія ритму; - Передсердний повільний ритм; - атріовентрикулярний (АВ, вузловий) ритм; - ідіовентрикулярний (шлуночковий) рідкісний ритм (гетеротопний ритм серця, при якому пейсмейкер розташований у міокарді шлуночків); - ідіовентрикулярний прискорений ритм серця з ЧСС 60-120 за 1 хв (виникає при патологічній циркуляції збудження по міокарду шлуночків); - передсердно-шлуночкову дисоціацію: припинення проведення збудження від передсердь до шлуночків. При цьому передсердя та шлуночки скорочуються незалежно один від одного (повний поперечний блок).

ПАТОГЕНЕЗ ТА ПРОЯВИ НОМОТОПНИХ АРИТМІЙ

СИНУСОВА ТАХІКАРДІЯ

Синусова тахікардія характеризується збільшенням у спокої частоти генерації імпульсів збудження у синусно-передсердному вузлі (як правило, більше 100 за хвилину) з однаковими інтервалами між ними.

Електрофізіологічним механізмом синусової тахікардії є прискорення спонтанної діастолічної деполяризації плазмолемі клітин синусно-передсердного вузла.

Причини синусової тахікардії:

- Активація впливу на серце симпатикоадреналової системи. Така ситуація найчастіше спостерігається при: - емоційному стресі, - фізичних навантаженнях, - неврозах, -

гострої артеріальної гіпотензії (що супроводжується активацією аферентної імпульсації з барорецепторів); - серцевої недостатності (внаслідок підвищення припливу крові до правого передсердя та включення рефлексу Бейнбріджа);

- зниження впливу на серце парасимпатичної нервової системи. Це може бути наслідком ушкодження: - центральних нервових утворень (підкіркових ядер, ретикулярної формації, ядер довгастого мозку), - провідних шляхів, - парасимпатичних гангліїв та нервових стовбурів, - холінорецепторів міокарда, що зумовлює зниження холінореактивних властивостей серця;

- пряма дія на клітини синусно-передсердного вузла ушкоджуючих факторів різної природи (фізичних, хімічних, біологічних). Останнє часто спостерігається при міокардитах, інфаркті міокарда, перикардитах, механічній травмі, кардіосклерозі.

СИНУСОВА БРАДИКАРДІЯ

Синусова брадикардія характеризується зменшенням у спокої частоти генерації імпульсів збудження синусно-передсердним вузлом нижче за норму (як правило, до 40-60 за хвилину) з однаковими інтервалами між ними.

Електрофізіологічним механізмом синусової брадикардії служить уповільнення процесу спонтанної діастолічної деполяризації мембран клітин синусно-передсердного вузла

Причини синусової брадикардії:

- Домінування ефектів парасимпатичної нервової системи на серці. Спостерігається при: - Роздратуванні ядер блукаючого нерва (зокрема, внаслідок підвищення внутрішньочерепного тиску при менінгітах, енцефалітах тощо) або його закінчень; - Підвищення внутрішньоплуночкового тиску та тонусу міокарда; - натисканні на очні яблука (рефлекс Ашнера Даньїні), а також у зоні проекції біфуркації сонної артерії (рефлекс Херінга) та в області сонячного сплетення;

- Зниження симпатикоадреналових ефектів на серці. Синусова брадикардія може розвиватися при: - неврозі; - ушкодженні мозкових структур (наприклад, гіпоталамуса), провідних шляхів, внутрішньосерцевих гангліїв та закінчень симпатичних нервових волокон у міокарді; - зниженні адренореактивних властивостей серця;

- Безпосереднє пошкодження клітин синусно-передсердного вузла. Такими ушкоджуючими факторами можуть бути: - механічна травма, - крововилив або інфаркт у зоні синусно-передсердного вузла, - токсини та ЛЗ (хінін, препарати наперстянки, опіати, холіноміметики), - окремі метаболіти (непрямий білірубін), жовчні кислоти.

Вказані вище фактори можуть зумовити не тільки розвиток синусової брадикардії, але й суттєве зниження частоти генерації імпульсів (менше 50 за хвилину) або припинення генерації імпульсів синусопередсердним вузлом. Такі стани називають відповідно "синдром слабкості синусопередсердного

вузла" та "зупинка синусно-передсердного вузла" (синатріальна блокада стадії ІІІ).

СИНУСОВА АРИТМІЯ

Синусова аритмія є порушенням серцевого ритму, що характеризується нерівномірними інтервалами між окремими імпульсами збудження, що виходять із синусно-передсердного вузла.

Синусова аритмія проявляється зміною періодів нормального ритму періодами тахі- та брадикардії або повільним відновленням синусового ритму після епізоду тахікардії (останнє є проявом синдрому слабкості синусопередсердного вузла). Синусова аритмія спостерігається при різних формах неврозу, енцефалітів, стенокардії, отруєння тощо.

Електрофізіологічний механізм синусової аритмії полягає у коливанні швидкості (збільшення, зниження) процесу повільної спонтанної діастолічної деполяризації пейсмейкерних клітин.

НАЙЧАСТІШІ ПРИЧИНИ СИНУСОВОЇ АРИТМІЇ:

- флюктуація (посилення/ослаблення) парасимпатичних впливів на серце;
- Порушення співвідношення симпатикоадреналових та парасимпатичних впливів на міокард;
- коливання вмісту в крові газів (O₂ та CO₂), метаболітів (лактату, пірувату, жовчних кислот), ЛЗ(наперстянки, опіатів, холіно та симпатолітиків, холіно та симпатоміметиків);
- зміна холіно та адренореактивних властивостей серця;
- дія фізичних факторів безпосередньо на клітини синусно-передсердного вузла (Травма, крововилив, новоутворення і т.п.).

СИНДРОМ СЛАБКСТІ СИНУСНОПЕРЕДСЕРДНОГО ВУЗЛА

Синдром слабкості синусопередсердного вузла (синдром брадикардії-тахікардії) - нездатність синусопередсердного вузла забезпечувати ритм серця, адекватний рівню життєдіяльності організму.

Електрофізіологічним механізмом розвитку синдрому слабкості синусно-передсердного вузла є порушення(Нерідко тимчасове припинення) процесу автоматичної генерації цим вузлом імпульсів збудження. Найбільшою мірою це пов'язано з розладами фаз реполяризації та спонтанної діастолічної деполяризації потенціалу дії. У умовах формуються гетеротопні (ектопічні) осередки ритмічної активності.

Основні причини розвитку синдрому слабкості синусопередсердного вузла:

- розлад збалансованості симпатикоадреналових та парасимпатичних впливів на серце з переважанням останніх. Це виявляється у пацієнтів з невротичними станами (психастенією, істерією, неврозом нав'язливих станів), неправильним дозуванням ЛЗ (наприклад, Вадреноблокаторів, антагоністів

кальцію, деяких протиаритмічних засобів);

- порушення адрено та холінореактивних властивостей клітин синуснопередсердного вузла. Частіше відбувається зниження їх адрено та/або підвищення холінореактивності;

- Пряме пошкодження серця в області синуснопередсердного вузла (Ішемія, крововиливи, пухлини, травми, запальні процеси).

До основних ЕКГ-проявлень синдрому слабкості синуснопередсердного вузла відносять:

- Періодичну або постійну синусову брадикардію, що змінюється синусовою тахікардією;

- минуле тріпотіння або мерехтіння передсердь;

- Повільне відновлення синусового ритму після припинення синусової тахікардії;

- епізоди зупинки синуснопередсердного вузла.

Зміни показників гемодинаміки при синдром слабкості синуснопередсердного вузла:

- збільшення серцевого викиду при синусовій тахікардії та в аналогічний період синусової аритмії (за рахунок підвищення ЧСС) та незначне зростання систолічного АТ;

- зниження серцевого викиду при синусовій брадикардії та в аналогічний період синусової аритмії. При цьому ударний викид дещо збільшується у зв'язку з подовженням діастолі та зростанням кровонаповнення камер серця;

- зниження артеріального тиску (і втрата свідомості у зв'язку з ішемією мозку при ЧСС 35 і нижче).

Припинення генерації імпульсів синусно-передсердного вузла (Синдром зупинки синусно-передсердного вузла) більш ніж на 10-20 с викликає втрату свідомості та розвиток судом. Цей стан відомий як синдром Морганьї Адамса Стокса. Патогенетичною основою синдрому є ішемія мозку.

Наслідками синдрому слабкості синусно-передсердного вузла є:

- Значне зменшення серцевого викиду;

- падіння перфузійного тиску у вінцевих артеріях серця та розвиток коронарної недостатності (як при вираженій брадикардії, так і за тривалої значної тахікардії).

ПАТОГЕНЕЗ ТА ПРОЯВИ ГЕТЕРОТОПНИХ (ЕКТОПІЧНИХ) АРИТМІЙ СЕРЦЯ

Зниження активності або припинення діяльності синусно-передсердного вузла серця внаслідок його функціонального чи органічного ушкодження створює умови для включення автоматичних центрів другого та третього порядків. При цьому, ектопічний (стосовно синусно-передсердного вузла) вогнище з його більш рідкісним ритмом бере на себе функцію пейсмейкера. Такі порушення ритму такого типу звуться гетеротопних, пасивних або заміщаючих (синусовий ритм) аритмій. Найчастіше зустрічаються наведені нижче

Передсердний повільний ритм. Ектопічний водій ритму знаходиться, як правило, у лівому передсерді. На ЕКГ виявляються рідкісні (менше 70-80 хв) імпульси збудження. Передсердний повільний ритм спостерігатиметься при неврозах, набутих (ревматичних) або вроджених вадах серця та кардіоміопатіях.

Атріовентрикулярний ритм (вузловий ритм) спостерігається у тих випадках, коли імпульси в синусопередсердному вузлі взагалі не виникають або генеруються з меншою частотою, ніж у клітинах атріовентрикулярного (АВ)-вузла. Джерелом імпульсів збудження може бути верхня, середня чи нижня частина АВ-вузла. Чим вище локалізація пейсмейкера, тим більше виражений його вплив і тим більша частота імпульсів, що їм генеруються.

Змінний («плаваючий») ритм серця (син.: «міграція надшлуночкового водія ритму»). Є результатом переміщення пейсмейкера із синусопередсердного вузла до нижчележачих відділів (переважно у АВ-вузол) та назад. Це, як правило, відбувається при придушенні автоматизму синусопередсердного вузла в результаті скороминущого підвищення впливів блукаючого нерва. Ритм серця у своїй залежить від нового джерела імпульсів і тому стає неправильним.

Ідіовентрикулярний шлуночковий ритм. Він розвивається як заміщаючий при придушенні активності водіїв ритму першого та другого порядку. Імпульси генеруються, як правило, в пучку Хіса верхньої частини міжшлуночкової перегородки, в одній з його ніжок або в їх розгалуженнях (ритм ніжок пучка Хіса) і рідше — в волокнах мережі Пуркіньє. Найчастіше рідкий шлуночковий гетеротопний ритм спостерігається при розташуванні водія ритму в міокарді шлуночків.

Ідіовентрикулярний прискорений (ЧСС 60-120 за 1 хв) ритм серця виникає при патологічній циркуляції збудження по міокарду шлуночків. Наявність трьох і більше шлуночкових комплексів із частотою 50–100 за хвилину розцінюють як прискорений ідіовентрикулярний ритм. Зазвичай він виникає за інфаркту міокарда, протікає безсимптомно і вимагає втручання.

Атріовентрикулярна дисоціація є повне припинення проведення збудження від передсердь до шлуночків. При цьому передсердя та шлуночки скорочуються незалежно один від одного (повний поперечний блок).

Дисоціація з інтерференцією. Цей феномен аключається в одночасній, але неузгодженій роботі двох генераторів серцевого ритму: як правило, номотопного – синусового та гетеротопного – частіше атріовентрикулярного, рідше шлуночкового.

«Вискакуючі» скорочення — поява окремих (заміщаючих) скорочень серця під впливом імпульсів, що генеруються центрами автоматизму другого чи третього порядку і натомість тимчасового зниження автоматичної функції синусно-передсердного вузла. Типовий приклад цього: надшлуночкові екстрасистоли.

АРИТМІЇ СЕРЦЯ ВНАСЛІДОК ПОРУШЕНЬ ПРОВЕДЕННЯ ПО НЬОМУ ІМПУЛЬСУ ЗБУДЖЕННЯ

Провідність – властивість провідних шляхів серця та кардіоміоцитів проводити імпульс збудження.

Види порушень проведення імпульсу збудження

Вони полягають у уповільненні (аж до блокади) або прискорення проведення імпульсу збудження по серцю.

Уповільнення та/або блокада проведення імпульсу збудження є наслідком функціональних чи органічних змін у провідній системі серця.

Причинами уповільнення та блокади поширення імпульсу збудження з розвитком аритмій можуть бути:

- підвищення ефектів блукаючого нерва на серці та/або його холінореактивних властивостей. Це зумовлює суттєве уповільнення швидкості поширення імпульсу збудження по провідній системі, особливо на рівні АВ-вузла (негативний дромотропний ефект ацетилхоліну);

- безпосереднє пошкодження клітин провідної системи серця та кардіоміоцитів різними факторами фізичного, хімічного та біологічного походження. Найчастіше це спостерігається при інфаркті міокарда, міокардитах, крововиливах у тканину міокарда, при його операційних (кардіохірургічних) травмах, пухлинах його, рубцях у ньому, при інтоксикаціях алкоголем, нікотинном, медикаментами (наприклад, препаратами наперстянки, хінідину,), дії бактеріальних отрут (при дифтерії, скарлатині, черевному тифі та ін. інфекціях), при порушенні трансмембранного розподілу іонів (найчастіше в умовах гіперкаліємії).

РОЗЛАДИ СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ УПОВІЛЬНЕННІ ТА БЛОКАДІ ПОШИРЕННЯ ІМПУЛЬСУ ЗБУДЖЕННЯ ПО СЕРЦЮ.

Розлади гемодинаміки в організмі залежать від тривалості епізоду порушення провідності, характеру основного захворювання та рівня ушкодження провідної системи серця:

- уповільнення або короточасна блокада синусопередсердного проведення супроводжується зниженням хвилинного викиду серця, артеріального тиску з розвитком ішемії органів та тканин. Якщо блокада триває кілька хвилин і не супроводжується розвитком заміщуючого гетеротопного (вузлового або шлуночкового ритму), це може завершитися асистолією серця і загибеллю пацієнта;

- уповільнення внутрішньопередсердного та внутрішньошлуночкового проведення імпульсу збудження саме собою істотно не змінює частоти і ритму серцевих скорочень, і навіть - системної гемодинаміки;

- Повна АВ-блокада призводить до вираженої брадикардії, зниження серцевого викиду та застою венозної крові;

- блокада проведення імпульсу збудження на будь-якому рівні провідної системи серця (частіше за повної АВ-блокаді) може ускладнитися розвитком

синдрому МорганьиАдамсаСтокса. Патогенетична основа синдрому: значне зниження аж до припинення ефективної роботи серця. Клінічно синдром проявляється раптовою втратою свідомості, відсутністю пульсу та серцевих тонів. Можливі епілептиформні судоми. Триває напад зазвичай 5-20 с, рідко 1-2 хв.

ПОРУШЕННЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКУ ПРИ УПОВІЛЬНЕННІ ТА БЛОКАДІ ПРОВЕДЕННЯ ІМПУЛЬСУ ЗБУДЖЕННЯ ПО СЕРЦЮ.

Коронарний кровотік в умовах гальмування швидкості поширення збудження по серцю знижуєтьсяпри суттєвому падінні системного АТ. Це обумовлює зменшення перфузійного тиску у вінцевих артеріях серця і може призвести до коронарної недостатності через зниження доставки кисню та субстратів метаболізму до міокарда.

ПРИСКОРЕННЯ ПРОВЕДЕННЯ ЗБУДЖЕННЯ МІЖ ПЕРЕДСЕРДЯМИ ТА ШЛУНОЧКАМИ ЧИ ОКРЕМИМИ ДІЛЯНКАМИ СЕРЦЯ.

Причинами прискорення проведення імпульсу збудження є: - наявність додаткових шляхів проведення імпульсу та/або - підвищена збудливість гетеротопних осередків ритмічної активності.

Додаткові (минаючи АВ-вузол) шляхи проведення збудження.

У цьому випадку імпульси з синоатріального вузла надходять у шлуночки як за основним — атріовентрикулярним шляхом, так і за додатковими пучками провідної тканини. За ними збудження поширюється швидше і досягає шлуночків раніше за той самий імпульс, що проходить через АВ-вузол.

Підвищена збудливість гетеротопних осередків.

Окремі регіони серця можуть стати осередками гетеротопної ритмічної активності під впливом низки факторів: імпульсу збудження, що розповсюджується за системою серця; електричного або механічного (наприклад, при розтягуванні міокарда надлишком крові) подразнення; активації симпатикоадреналових впливів на серце

Розлади системної гемодинаміки при прискореному проведенні збудження між передсердями та шлуночками:

- зниження ударного та серцевого викидів (Зумовлено зниженим наповненням камер серця кров'ю в умовах тахікардії, миготливої аритмії, тріпотіння передсердь);
- падіння систолічного та, нерідко, діастолічного АТ (викликано зменшенням серцевого викиду та загального периферичного судинного опору).

Коронарний кровотік, як правило, знижений більшою чи меншою

мірою, що загрожує розвитком коронарної недостатності (стенокардії, інфаркту міокарда).

КОМБІНОВАНІ ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ

Комбіновані порушення серцевого ритму обумовлені поєднанням змін його властивостей збудливості, провідності та автоматизму.

Причинами порушення властивостей збудливості, провідності та автоматизму серця є:

- функціональні розлади нервової системи (неврози, стрес, ваготонія);
- органічні ураження нервової системи (пухлини мозку, травми черепа, порушення мозкового кровообігу);
- Ураження міокарда (дистрофії його, міокардити, кардіосклероз, кардіоміопатії, інфаркт міокарда);
- Порушення електролітного балансу (Зміни вмісту в міокарді іонів калію, кальцію, магнію);
- Вплив токсичних речовин (Окису вуглецю, бактеріальних токсинів, нікотину, алкоголю, промислових токсинів).
- нитоксикація ЛЗ (антиаритмічними препаратами, адреноміметиками, серцевими глікозидами).
- Гіпоксемія (При серцевій недостатності, «легеневому серці»).

Збудливість: властивість клітин приймати електричний імпульс і реагувати нею реакцією збудження.

Збудливість серцевого м'яза виявляється у здатності генерувати ПД. Властивість збудливості серця слід відрізняти від автоматизму, що полягає у спонтанній генерації імпульсів.

МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ КОМБІНОВАНИХ АРИТМІЙ

Аномальний автоматизм Цей механізм аритмій характеризується наявністю ектопічного центру, що генерує власний ритм, захищений так званою блокадою входу: зоною порушеної провідності, що перешкоджає придушенню ектопічного вогнища синусовими імпульсами. Таким чином, створюються умови для одночасного співіснування двох джерел активації серця: - нормального (синусового) і - альтернативного (парасистолічного), що працює в автономному режимі.

Постдеполяризаційна та тригерна активність кардіоцитів (генерація імпульсу збудження невдовзі після деполяризації).

Повторний вхід (reentry) та рух імпульсу збудження в серці по замкнутому контуру.

Порушення проведення імпульсу збудження.

Найчастіше спрацьовують відразу кілька механізмів аритмогенезу.

ВИДИ КОМБІНОВАНИХ АРИТМІЙ

Порушення ритму, обумовлені поєднаними змінами властивостей збудливості, провідності та автоматизму включають:

- Екстрасистолію: (синусову, передсердну, передсердно-шлуночкову, шлуночкову);
- пароксизмальну тахікардію (передсердну, передсердно-шлуночкову, шлуночкову);
- тріпотіння та мерехтіння шлуночків.

ЕКСТРАСИСТОЛІЯ

Екстрасистола: найчастіша типова форма серцевих аритмій. Виникає в результаті генерації позачергового імпульсу збудження (передчасна деполяризація) і проявляється, як правило, позачерговим скороченням усього серця або окремих його частин (передсердь або шлуночків).

Нерідко екстрасистоли реєструються повторно. Якщо три і більше екстрасистол слідують одна за одною, говорять про екстрасистолію.

Найчастіші види екстрасистолії:

- алоритмія: поєднання певної послідовності нормальних (своєчасних) імпульсів з позачерговими. Найбільш часті форми: бігемінію - екстрасистола після кожного (одного) чергового імпульсу, тригемінію - екстрасистола після двох чергових імпульсів, квадригемінію - екстрасистола після трьох чергових імпульсів;

- Парасистолія: є співіснування двох або більше незалежних, одночасно функціонуючих, вогнищ генерації імпульсів, що викликають скорочення всього серця або окремих його частин. Один із осередків визначає основний ритм серця. Як правило, ним є синусно-передсердний вузол. Інше вогнище - ектопічний (парасистолічний). Він зазвичай розташований у шлуночках.

ПАРОКСИЗМАЛЬНА ТАХІКАРДІЯ

Пароксизмальна тахікардія: типова форма аритмій серця. Характеризується нападopodobним збільшенням частоти імпульсів збудження вище норми правильного ритму, що генерується ектопічним вогнищем у серці.

Про пароксизм тахікардії говорять, коли кількість ектопічних імпульсів перевищує 3-5, а частота, зазвичай, від 160 до 220 за хвилину (при розташуванні гетеротопного вогнища в передсерді) або від 140 до 200 (при розташуванні вогнища в шлуночках).

ТРЕМТІННЯ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА ШЛУНОЧКІВ

Тремтіння передсердь і шлуночків проявляється високою частотою імпульсів збудження і, як правило, скорочень серця, правильного ритму (передсердь зазвичай 220-350 за хвилину; шлуночків - 150-300 за хвилину).

Тремтіння характеризується відсутністю діастолічної паузи та поверхневими, гемодинамічно неефективними скороченнями міокарда

При тріпотінні передсердь, як правило, розвивається АВ-блокада. У зв'язку з цим у шлуночки проводиться тільки кожен другий-четвертий передсердний імпульс, оскільки функціональні особливості АВ-вузла такі, що він здатний проводити зазвичай не більше 200-250 імпульсів на хвилину.

ФІБРИЛЯЦІЯ (МЕРЕХТІННЯ) ПЕРЕДСЕРДЬ ТА ШЛУНОЧКІВ

Фібриляція (мерехтіння) передсердь і шлуночків є нерегулярною, безладною електричною активністю передсердь і шлуночків.

Фібриляція супроводжується припиненням ефективної насосної функції серця.

Фібриляція передсердь розвивається при частоті ектопічних імпульсів понад 400-500 за хвилину, шлуночків - понад 300-500.

При такій частоті генерації імпульсів збудження клітини міокарда не можуть відповісти синхронним, координованим скороченням, що охоплює весь міокард. Окремі волокна чи мікроділянки серця скорочуються безладно з виходом їх із рефрактерного періоду.

ЗМІНИ В МІОКАРДІ, ЩО ПЕРЕДУЮТЬ АРИТМІЯМ

Розвитку пароксизмальної тахікардії, тріпотіння та фібриляції передують типові порушення метаболізму в міокарді.

Найбільш важливими змінами обміну речовин у міокарді при аритміях вважаються:

- Збільшення позаклітинного вмісту іонів калію.
 - зниження рН (ацидоз) у клітинах міокарда. Аритмогенна дія надлишку іонів H^+ у міокарді дуже подібна до такої зі збільшенням концентрації іонів K^+ в інтерстиції (див. вище). Проте, вираженість цих ефектів менша;
 - Нагромадження в кардіоміоцитах надлишку цАМФ. Причинами цього є: -активація аденілатциклази (внаслідок впливу багатьох факторів, але в основному - катехоламінів) і -пригнічення активності фосфодієстераз, що руйнують цАМФ. Це закономірно спостерігається при ішемії міокарда, міокардитах, кардіоміопатіях. Аритмогенні ефекти надлишку цАМФ реалізуються завдяки стимуляції під впливом цАМФ повільного вхідного кальцієвого струму;
 - Підвищення вмісту ВЖК у клітинах міокарда. Основними причинами наростання рівня ВЖК вважаються: - Збільшення вмісту катехоламінів в міокарді (вони мають виражену ліполітичну активність); -ішемія міокарда (вона характеризується зростанням вмісту катехоламінів у міокарді та активацією ліполізу); -Підвищення захоплення ВЖК ушкодженими кардіоміоцитами (обумовлено альтерацією мембран кардіоміоцитів і збільшенням їх проникності, у тому числі для ВЖК); -активація гідролізу мембранних фосфоліпідів (під дією катехоламінів, Ca^{2+} та ін. факторів)
- Аритмогенне вплив надлишку ВЖК пов'язано з: - роз'єднанням процесів

окислення та фосфорилювання в мітохондріях, що призводить до потенціювання дефіциту АТФ і виходу іонів K^+ в міжклітинну рідину (механізми розвитку аритмій під впливом гіперкаліємії розглянуті вище) і з - пригніченням ресинтезу, що АТФ гліколітичного походження використовується катіонними насосами при формуванні МП, а також при розвитку ПД).

ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ, ПАРОКСИЗМАЛЬНОЇ ТАХІКАРДІЇ, ТРІПОТІННЯ, ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ

Як провідні електрофізіологічні механізми розвитку екстрасистолії, пароксизмальної тахікардії, тріпотіння та фібриляції передсердь та шлуночків серця виділяють два:

- циркуляцію імпульсу збудження по замкнутому контуру (Син.: Поворотного ходу збудження, циркуляції збудження, reentry);
- аномальний автоматизм.

Повторна циркуляція імпульсу збудження у серці по замкнутому контуру як механізм розвитку його аритмій.

Розвиток reentry можливий на базі трьох електрофізіологічних феноменів: - ретроградного його поширення, - позовжньої дисоціації проведення та - відображення імпульсу збудження.

Ретроградне проведення імпульсу. Уповільнення або блокада проведення імпульсу збудження в одному напрямку (антероградному) поєднується з можливістю його проведення в іншому (ретроградному). Така ситуація складається зазвичай у мікроділянці на периферії провідної системи, а також у зонах контактів волокон Пуркінє з кардіоміоцитами.

Поздовжня дисоціація проведення імпульсу. Цей феномен розвивається в ділянках з паралельним ходом волокон провідної системи та наявністю між ними анастомозів. Умовами його виникнення є блокада проведення імпульсу збудження в одному якомусь волокні та уповільнене його проведення в іншому.

Відображення імпульсу збудження. Спостерігається у сфері рубцевих змін чи значних перепадів концентрації катіонів у міокарді, де імпульс змінює напрямок поширення (тобто. «відбивається»).

АНОМАЛЬНИЙ ГЕТЕРОТОПНИЙ АВТОМАТИЗМ ЯК МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ АРИТМІЙ СЕРЦЯ.

Розвиток аритмій можливий на основі феномену аномального гетеротопного автоматизму, при якому утворюється і працює водій ритму з більш високою частотою генерації імпульсів збудження, ніж інші пейсмейкери. Саме тому аномальний ритм "підпорядковує" собі ритм нормального пейсмейкера серця. Це спостерігається, наприклад, в умовах короткочасного уповільнення нормального ритму пейсмейкера. Такий феномен позначають ще як «заміну активності» аномального водія ритму. Формування аномального гетеротопного автоматизму можливе також і у «робітників» кардіоміоцитів,

особливо при їх частковій деполяризації.

Тема 36. Патофізіологія зовнішнього дихання. Дихальна недостатність.

Що таке недостатність зовнішнього дихання?

Якими є основні показники ефективності зовнішнього дихання?

Якими є основні причини розвитку недостатності зовнішнього дихання?

Якими є основні ознаки недостатності зовнішнього дихання?

Якими є основні наслідки недостатності зовнішнього дихання?

Що таке тахіпноє?

Що таке брадипноє?

Що таке диспноє?

Які основні типи задишок?

ТИПОВІ ФОРМИ РОЗЛАДІВ СИСТЕМИ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ

Дихання є процес газообміну кисню, вуглекислого газу та інших газоподібних речовин шляхом дифузії по градієнту їх концентрації. Визначальний фактор газообміну - парціальний тиск газів, наприклад, pO_2 та pCO_2 . Умовно виділяють зовнішнє та тканинне («внутрішнє») дихання.

Зовнішнє дихання: двостороння дифузія газів між повітрям альвеол легень та кров'ю кровоносних капілярів міжальвеолярних перегородок (аерогематичний бар'єр).

Тканинне дихання: двостороння дифузія газів між кров'ю капілярів та внутрішнім середовищем клітин органів і тканин (термін «тканинне дихання» має й інше: ширше значення – процес використання O_2 у метаболізмі клітин.

Оцінка функції зовнішнього дихання організму

Для характеристики функції зовнішнього дихання застосовують показники, дозволяють адекватно оцінювати функції повітроносних шляхів (зокрема при обструктивних захворюваннях, тобто. пов'язані з рестрикцією: зменшенням дихальної поверхні).

При дослідженні функції легень оцінюють три групи показників:

- легеневі об'єми,
- об'ємну швидкість видиху,
- дифузійну здатність легень.

Легеневі об'єми:

- статичні показники обсягів легень відображають еластичні властивості легень та грудної клітини.

- динамічні показники легневих обсягів характеризують прохідність дихальних шляхів.

Об'ємна швидкість видиху

Швидкість повітряного потоку залежить від показників легневих

об'ємів та сили видиху. Повітряний потік зростає зі збільшенням сили видиху, особливо на початку форсованого видиху (понад 75% від життєвої ємності легень, рахуючи від початку видиху).

На об'ємну швидкість впливають також еластична тяга легені, опір дрібних дихальних шляхів і площа поперечного перерізу більших дихальних шляхів.

Дифузійну здатність (ємність) легень

Дифузійна ємність, або дифузійна здатність (Дс) легень (точніше – аерогематичної мембрани!) є показником ефективності перенесення газу з повітря альвеол у кров легеневого капіляра.

Спірометрія та її показники

Спірометрія (спірографія): вимір життєвої ємності легень (ЖОВ) та інших легневих об'ємів.

Аналіз даних пірометрії дозволяє диференціювати обструктивні хвороби легень від рестриктивних, оцінювати тяжкість дихальної недостатності та її динаміку під час лікування.

Багато параметрів спірограми виражають у відносних величинах (%) від середніх значень фізіологічних величин (враховується стать, вік, зростання). Діапазоном норми вважають 80-120%.

Дихальний об'єм (ДО): об'єм повітря, що надходить у легені за вдих при спокійному диханні (норма 500-800 мл). Частина ДО, що у газообміні, зветься альвеолярний обсяг (АТ); залишок - близько 30% від ДО - шкідливий обсяг, або анатомічно мертвий простір.

ЖОВ: максимальний об'єм повітря, що виганяється з легень слідом за максимальним вдихом. Оскільки ЖЕЛ прогресивно знижується при рестриктивних хворобах легень, цей показник у поєднанні з дифузійною ємністю допомагає оцінювати динаміку хвороби та ефективність лікування у пацієнтів з рестриктивною патологією легень.

Форсована життєва ємність (ФЖОЛ) аналогічна ЖОВ, за винятком того, що дихання проводиться з максимально можливою силою та швидкістю. Форсований видих викликає звуження дихальних шляхів, уповільнюючи його швидкість.

Обсяг форсованого видиху за 1 с (ОФВ1): об'єм повітря, що виганяється з максимальним зусиллям з легень протягом першої секунди видиху після глибокого вдиху; тобто. частина ФЖОЛ, що видихається за першу секунду. ОФВ1 відбиває стан великих дихальних шляхів і найчастіше виявляється у відсотках від ЖОВ (нормальне значення ОФВ1 = 75% ЖЕЛ).

ОФВ1/ФЖОЛ: відношення ОФВ1 до ФЖОЛ (індекс Тіффно), виражене у відсотках (у нормі більше або дорівнює 70%). Значення ОФВ1/ФЖОЛ, прямо пропорційне силі видиху, важливе виявлення обструктивних порушень. Допомагає також у діагностиці рестриктивних розладів. Зниження тільки ОФВ1 (ОФВ1/ФЖОЛ <70%) свідчить про обструкцію; зниження обох показників (ОФВ1/ФЖОЛ = 70%) вказує на рестриктивну патологію.

Одержання інших інформаційних показників вимагає застосування як спірометрії, а й тесту з розведенням гелію (визначає обсяг газу у легких). До

таких показників відносяться:

Загальна ємність легень (ОЕЛ): об'єм повітря, що міститься в легені на висоті максимального вдиху.

Функціональна залишкова ємність (ФВЕ): об'єм повітря, що залишається в легенях наприкінці нормального видиху. ФВЕ представлена двома компонентами:

- резервним об'ємом видиху (РОВид): частини ФВЕ, яка може бути вигнана з легень при максимально посиленому видиху;

- залишковий об'єм легень (ООЛ): об'єм повітря, що залишається у легені після максимально посиленого видиху (у нормі 25–30% від ФВЕ).

Взаємини легневих об'ємів.

$$\text{ОЕЛ} = \text{ЖОВ} + \text{ООЛ}$$

$$\text{ООЛ} = \text{ФВЕ} - \text{РОВид}$$

Інші показники функції легень

Дифузійна здатність (дифузійна ємність, D_s) легень по окису вуглецю ($D_s\text{CO}$) відображає стан альвеолярно-капілярної мембрани: аерогематичного бар'єру. $D_s\text{CO}$ визначають вимірюванням кількості окису вуглецю (CO), що надійшов з альвеолярного повітря в кров легневих капілярів після того, як пацієнт вдихнув відому кількість CO (0,1%); виражають у мл/хв/мм ртутного стовпа.

Опір дихальних шляхів (СДП): відображає стан великих дихальних шляхів, оскільки 80-90% опору повітряному потоку виникає у них. СДП зазвичай визначають за динамічним легневими об'ємами та об'ємними швидкостями видиху. Величини СДП підвищені при легких обструктивних хворобах і знижені при рестриктивних легневих захворюваннях.

Вентиляційно-перфузійні відносини (V/Q). Загалом у легких співвідношення V/Q становить 0,8 (у нормі допускається фізіологічний V/Q дисбаланс, еквівалентний 2% шунтуванню легневої артеріальної крові безпосередньо у легневу венозну циркуляцію без газообміну). Низькі значення V/Q вказують на неадекватну вентиляцію ділянок легень, що нормально постачаються кров'ю. В результаті відбувається зниження $p\text{O}_2$ (гіпоксемія). Якщо ділянці легкого альвеолярна вентиляція відсутня, то $V/Q = 0$, тобто. газообміну немає. Через війну відбувається шунтування крові праворуч наліво, тобто. венозна кров поєднується з артеріальною кров'ю. Високі значення V/Q вказують на адекватну вентиляцію ділянок легень, що слабо забезпечуються кров'ю. Рівень кисневого обміну низький, т.к. доступний Hb здатний зв'язати обмежену кількість кисню.

ТИПОВІ ФОРМИ РОЗЛАДІВ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ

До типових форм розладів зовнішнього дихання відносять порушення:

- вентиляції альвеол легень;
- перфузії легенів кров'ю;
- адекватності вентиляції та перфузії легень (порушення вентиляційно-перфузійної відповідності);
- дифузії O_2 та CO_2 через альвеоло-капілярну (аерогематичну)

мембрану.

ПОРУШЕННЯ ВЕНТИЛЯЦІЇ АЛЬВЕОЛ ЛЕГЕНЬ

Викликають дві групи розладів вентиляції легень:

- альвеолярну гіповентиляцію,
- Альвеолярну гіпервентиляцію.

АЛЬВЕОЛЯРНА ГІПОВЕНТИЛЯЦІЯ

Гіповентиляція альвеол повітрям (альвеолярна гіповентиляція): типова форма патології зовнішнього дихання. При альвеолярній гіповентиляції реальний обсяг вентиляції альвеол за одиницю часу нижчий від необхідного організму в даних умовах.

Причини альвеолярної гіповентиляції

Причинами зниження вентиляції альвеол легень є дві групи факторів:

- Розлади біомеханіки зовнішнього дихання;
- Порушення регуляції зовнішнього дихання

Розлади біомеханіки зовнішнього дихання. як причина альвеолярної гіповентиляції.

За походженням виділяють два типи порушень біомеханіки дихання:

- переважно обструктивні та
- Переважно рестриктивні.

Обструктивний тип альвеолярної гіповентиляції.

Обструкція дихальних шляхів та зниження їх прохідності характеризується:

- підвищенням опору руху повітряного потоку,
- зниженням обсягу вентиляції відповідних областей легень,
- зростанням роботи дихальних м'язів,
- Збільшенням енерговитрат апаратом зовнішнього дихання.

Найчастішими причинами альвеолярної гіповентиляції є:

- обтурація просвіту верхніх та/або нижніх дихальних шляхів їжею та іншими сторонніми тілами (наприклад, при блюванні або вдиханні забрудненого повітря), мовою, що западає (наприклад, при комі, під час сну, наркозу), мокротинням, слизом, ексудатом, кров'ю (наприклад, при трахеїтах, бронхітах, муковісцидозі, бронхіолітах, зростанні пухлин), новоутвореннями повітропровідних шляхів;

- спазм м'язів бронхів та/або бронхіол (Наприклад, при нападі бронхіальної астми). Бронхоспазм, як правило, поєднується з набряком слизової оболонки та утворенням в'язкого мокротиння;

- спазм м'язів гортані (Наприклад, при вдиханні дратівливих речовин або при невротичних станах);

- здавлення (компресія) дихальних шляхів ззовні (наприклад, пухлиною, збільшеними лімфовузлами, щитовидною залозою);

- динамічне здавлення бронхів середнього та дрібного діаметру при підвищенні внутрішньолегеневого тиску під час видиху (особливо форсованого). Цей феномен відомий як «експіраторна компресія бронхів» (син. феномен «експіраторної компресії», «гіперповітряності легкого»,

«експіраторного колапсу бронхів»). Цей феномен спостерігається при сильному кашлі, у пацієнтів з емфіземою легень, при форсованому диханні під час фізичного навантаження.

Прояви гіповентиляції легень обструктивного типу.

Рестриктивний тип альвеолярної гіповентиляції.

Рестриктивні розлади альвеолярної вентиляції полягають у зниженні (обмеженні) ступеня розправи легень. У зв'язку з цим зменшується вентиляція легень, збільшується навантаження на дихальну мускулатуру, підвищується енергетична вартість дихання.

Причини рестриктивних порушень альвеол вентиляції легень.

За походженням їх ділять на дві групи: - Внутрішньолегенові і - позалегенові.

Суть внутрішньолегенових (або паренхіматозних) причин рестрикції полягає у зниженні розтяжності тканини легень, в результаті, наприклад, їх склеро- та фіброзування при пневмоконіозах, інфільтративного зростання саркоми легень або ателектазів їх при пневмо- або гемотораксі. .

Позалегенові причини рестриктивного типу гіповентиляції легень зумовлюють обмеження величини дихальних екскурсій легені (наприклад, при ексудативних плевритах, вираженому окостянінні реберних хрящів та/або зниження рухливості суглобів грудної клітки при остеохондрозі, здавленні грудної клітки при завалах або автомобільних катастрофах).

Прояви рестриктивного типу гіповентиляції легень.

При рестриктивних розладах вентиляції закономірно зменшуються:

- Показники загальної ємності легень,
- залишкового обсягу легень,
- ЖОВ (Цей показник прямо відбиває ступінь рестрикції легень).

Порушення механізмів регулювання зовнішнього дихання як причина альвеолярної гіповентиляції.

Розлади дихання часто виникають внаслідок порушень: - діяльності дихального центру, - його аферентних та - еферентних зв'язків.

Розлади центрального регулювання зовнішнього дихання.

Найчастішими причинами центрогенних розладів дихання є:

- травми та новоутворення в області довгастого мозку;
- Здавлення головного мозку (при його набряку або запаленні, крововиливах в речовину мозку або його шлуночки);
- гостра виражена гіпоксія різного генезу;
- інтоксикації (наприклад, етанолом, наркотичними засобами, ендотоксинами, що утворюються при уремії або печінкової недостатності);
- деструктивні зміни у тканині мозку (наприклад, при енцефалітах, розсіяному склерозі, сирингомієлії, сифілісі).

Прояви центрогенних розладів дихання.

До клінічно значущих форм центрогенних порушень регуляції дихання відносять: - апнейстичне дихання, - утруднене дихання і - періодичні форми дихання.

Апнейстичне дихання: це дихання з тимчасовими його зупинками. Воно

характеризується подовженим вдихом рахунок судорожного скорочення дихальних м'язів і порівняно нетривалим видихом. Апнейстичне дихання спостерігається при інфаркті мосту мозку, гострій вираженій гіпоксії, отруєнні барбітуратами.

Дихання типу «гаспінг» (Від англ. Gasp, утруднене дихання, ядуха). Спостерігається у агональному стані. Характеризується глибокими судомними короткими вдихами, великими проміжками між ними, відсутністю реакцій на аферентні впливи (наприклад, болючі або підвищення вмісту вуглекислоти в крові).

Періодичні форми дихання характеризуються періодами посилення дихальних рухів з подальшим їх ослабленням та періодами апное. До них відносять подих Біота, Чейна-Стокс, Куссмауля.

Основою механізму розвитку періодичного дихання є: - періодично наростаюча недостатність (аж до критичної) енергозабезпечення нейронів дихального центру; - обумовлений цим, а також пошкодженням мембран, розлад трансмембранного розподілу іонів, формування МП та ПД; - Збудливість нейронів дихального центру, що періодично змінюється, і внаслідок цього - частота і глибина дихань.

Порушення аферентної регуляції нейронів дихального центру.

Вони полягають у розвитку станів: - або недостатньої, або - надмірної аферентної імпульсації на адресу нейронів дихального центру.

Причини недостатньої збуджуючої аферентації:

- отруєння наркотичними засобами чи етанолом. Приводять до обмеження проведення дихального центру збудливих стимулів;
- низька збудливість хеморецепторів, що сприймають вміст кисню та/або вуглекислого газу в крові (Спостерігається, наприклад, у недоношених дітей або при аномаліях розвитку мозку);
- зниження неспецифічної тонічної активності нейронів ретикулярної формації стовбура мозку (успадковане або придбане, наприклад, при передозуванні наркотичних анальгетиків, барбітуратів, транквілізаторів та інших нейро- та психоактивних речовин).

Причини надмірної збуджуючої аферентації:

- Стресреакції (супроводжуються активацією стимулюючої імпульсації до дихального центру від рецепторів судин та бронхів);
- енцефаліти;
- крововилив або ішемія в області довгастого мозку;
- невротичні стани (наприклад, істерії чи фобії);
- надмірне подразнення ноці-, хемо та механорецепторів при травмі органів дихання, черевної порожнини або опіках шкіри та слизових оболонок.

Прояви станів із надмірною збуджуючою аферентацією на адресу нейронів дихального центру.

- Ці стани характеризуються: - частим поверхневим диханням (тахіпное), - респіраторною гіпоксією, - гіперкапною, - ацидозом.

Надлишок гальмівної аферентації.

Найчастіші причини: - сильний біль у ділянці грудної клітки та/або дихальних шляхів (наприклад, при травмі, опіках, плевритах); повітря при гострому бронхіті та/або трахеїті).

Пошкодження еферентних шляхів нервової регуляції дихання.

Вони є результатом альтерації ефекторних провідних шляхів до дихальних м'язів на різних рівнях:

- від дихального центру до діафрагми(наприклад, при ішемії або травмі спинного мозку, розсіяному склерозі або поліомієліті) виявляються втратою дихального автоматизму та переходом на довільне дихання. Воно стає нерівномірним і припиняється при засинанні (синдром «прокляття Ундіна»);

- кортикоспінальними шляхами до дихальних м'язів (наприклад, при пухлинах, травмі або ішемії спинного мозку, сирингомієлії) призводить до втрати довільного (усвідомленого) контролю дихання та переходу на "автоматизоване" ("машиноподібне", "стабілізоване") дихання;

- низхідних спинальних шляхів, мотонейронів спинного мозку, нервових стовбурів до дихальної мускулатури(наприклад, при травмі або ішемії спинного мозку, поліомієліті, ботулізмі, невритах; блокаді нервово-м'язової провідності при міастенії або застосуванні препаратів кураре). Прояви: зниження амплітуди дихальних рухів та періодичне апное.

АЛЬВЕОЛЯРНА ГІПЕРВЕНТИЛЯЦІЯ

Гіпервентиляція легень (альвеолярна гіпервентиляція) - типова форма порушення зовнішнього дихання, що характеризується перевищенням реальної вентиляції легень за одиницю часу порівняно з необхідною організму в цих умовах.

Причини альвеолярної гіпервентиляції

Найчастіше гіпервентиляцію викликають:

- неадекватний режим ШВЛ (наприклад, при проведенні наркозу, перекладі пацієнта на штучне дихання при травмі мозку або комі; гіпервентиляцію, що розвивається, називають пасивною);

- стресреакції, невротичні стани (наприклад, істерія чи фобії);

- органічні ушкодження мозку (наприклад, в результаті крововиливу, ішемії, внутрішньочерепних пухлинах, ударі та струсі мозку);

- гіпертермічні стани (лихоманка, тепловий удар та ін.).

- Екзогенна гіпоксія.

РОЗЛАДИ ПЕРФУЗІЇ ЛЕГЕНІВ КРОВ'Ю

Суттєві порушення перфузії легень у більшості форм патології спостерігаються при гіпо- та гіпертензії в судинах малого кола кровообігу. Ці стани позначають, відповідно, як:

- легенева гіпертензія та

- Легенева гіпотензія.

Легенева гіпертензія

Легенева гіпертензія характеризується стійким підвищенням тиску крові в судинах малого кола.

Виділяють три форми легеневої гіпертензії:

- прекапілярну,
- посткапілярну,
- Змішану

Прекапілярна форма легеневої гіпертензії.

Вона характеризується збільшенням тиску крові в прекапілярах і капілярах вище за норму (більше 30 ммрт.ст. систолічного та 12 ммрт.ст. діастолічного).

Найчастішими причинами прекапілярної форми легеневої гіпертензії є:

- спазм гладком'язових клітин стінок артеріол (наприклад, при стресі, емболії легневих судин, викиді катехоламінів з феохромоцитомі, при ацидозі, гострому зниженні парціального тиску кисню у повітрі, що вдихається). Гіпоксія є найбільш сильним фактором вазоконстрикції, викликаючи утворення медіаторів вазоконстрикції: катехоламінів, ендотеліну, тромбоксану A2 та інших.

- обтурація мікросудин легень (наприклад, мікротромбами, емболами, гіперплазованим ендотелієм);

- Здавлення артеріол легень (наприклад, пухлиною, збільшеними лімфовузлами, підвищеним тиском повітря в альвеолах та бронхах при гострому нападі кашлю).

Посткапілярна форма легеневої гіпертензії.

Для цієї форми легеневої гіпертензії властиве порушення відтоку крові з судин у ліве передсердя та скупчення її надлишку у легень.

Найчастіші причини посткапілярної форми легеневої гіпертензії:

- стеноз отвору мітрального клапана (наприклад, як результат ендокардиту),

- Здавлення легневих вен (наприклад, збільшеними лімфовузлами або пухлиною),

- лівошлуночкова серцева недостатність (наприклад, при інфаркті міокарда, гіпертонічній хворобі, міокардіодистрофіях).

Змішана форма легеневої гіпертензії.

Вона часто є результатом прогресування та ускладнень пре-або посткапілярної легеневої гіпертензії. Наприклад, утруднення відтоку крові з легневих вен у ліве передсердя (характерне для посткапілярної гіпертензії) призводить до рефлекторного зниження просвіту легких артеріол (характерне для прекапілярної гіпертензії).

Прояви змішана форма легеневої гіпертензії:

- ознаки лівошлуночкової та/або правошлуночкової серцевої недостатності (застій крові у венозних судинах, набряки, асцит та ін.);

- зменшення ЖОВ;

- гіпоксемія та гіперкапінія;

- ацидоз (Дихальний, при хронічному перебігу - змішаний).

Легенева гіпотензія

Легенева гіпотензія характеризується стійким зниженням тиску крові в судинах малого кола.

Найчастіші причини легеневої гіпотензії:

- вади серця із шунтуванням крові «справалеваво». При цьому відбувається «скидання» венозної крові в артеріальну систему (наприклад, при зошиті Фалло, недостатності клапанів легеневої артерії);
- гіповолемії різного генезу (наприклад, при тривалій діареї, шоківих станах, внаслідок хронічної крововтрати);
- системна артеріальна гіпотензія (Наприклад, при колапсах або комах).

ПОРУШЕННЯ ВЕНТИЛЯЦІЙНО-ПЕРФУЗІЙНОЇ ВІДПОВІДНОСТІ

У нормі співвідношення між обсягом вентиляції легень і величиною їхньої перфузії кров'ю оптимально пов'язані як у окремих областях, і у легень загалом: кровотік реалізується у тих ділянках легені, у яких здійснюється вентиляція і навпаки.

Це забезпечує таке відношення виділення легкими CO₂ до споживання O₂, що адекватно дихальному коефіцієнту, що відображає інтенсивність обміну речовин. Ці коефіцієнти: вентиляційно-перфузійний та дихальний у нормі рівні приблизно 0,8).

Порушення сполучення вентиляції та перфузії легень призводить до розвитку дихальної недостатності.

Кількісна залежність між вентиляцією (v) та перфузією (q) легень виражається показником вентиляційно-перфузійної відповідності: v/q , який у нормі коливається в діапазоні 0,8 - 1,0.

Причини дисбалансу вентиляції та перфузії

Основні причини порушення співвідношення вентиляції та перфузії легень, що призводять або до їхньої локальної гіпоперфузії, або до локальної гіповентиляції.

Чинники, що призводять до локальної гіповентиляції легень.

Ці фактори охарактеризовані в розділі Альвеолярна гіповентиляція. Вони викликають регіонарне зменшення надходження повітря до альвеол. При цьому обсяг альвеолярної вентиляції та об'єм кровообігу в якомусь регіоні легені стає меншим, ніж у легень в цілому.

Наслідки локальної гіповентиляції легень:

- Збільшення функціонального мертвого простору;
- зниження оксигенації крові, відтікає від гіповентильованої ділянки легені.

Чинники, що призводять до локальної гіпоперфузії легень.

До них відносяться впливи, що викликають:

- обтурацію гілок легеневої артерії (наприклад, тромбом або емболом при дисемінованому зсіданні крові, жирової емболії, агрегатами формених елементів крові при сепсисі або шоці);
- Здавлення судин легеневої артерії (наприклад, новоутворенням, стороннім тілом, рубцевою тканиною);
- спазм гладком'язових клітин стінки будь-якої гілки легеневої артерії;
- шунтування крові в легень - минаючи альвеоли. Це відбувається, наприклад, за наявності повідомлень між гілками легеневої артерії та вени.

Зазначені зміни зумовлюють:

- зниження перфузії однієї з ділянок легені (в результаті цього формується альвеолярний мертвий простір - вентильований, але не кровопостачається);
- незатребуваність альвеолярної вентиляції (Нормальної або навіть підвищеної) рівнем перфузії легень;
- гіпоксемію у відтікає від легень крові; при цьому напруга CO_2 у крові, як правило, залишається в нормі (нормокапінія), оскільки дифузія цього газу не знижена.

ПОРУШЕННЯ ДИФУЗІЇ КИСНЮ ТА ВУГЛЕКИСЛОГО ГАЗУ ЧЕРЕЗ АЛЬВЕОЛО-КАПІЛЯРНУ МЕМБРАНУ

Площа дифузійної мембрани (аерогематичного бар'єру) досягає 180-200 м^2 , а товщина 0,2-2 $\mu\text{м}$.

Перенесення кисню та вуглекислого газу оптимальні при достатньому градієнті концентрації O_2 та CO_2 в альвеолярному повітрі та крові, адекватному кровотоку у легень, при збереженні величини площі мембрани, нормальній структурі та фізикохімічному стані аерогематичного бар'єру.

Дифузійну здатність легень (DL) для кисню і вуглекислого газу розраховують як відношення обсягу дифузійного потоку газу (V мл/хв) і різниці парціальних тисків газу (P в мм рт.ст.) з різних сторін мембрани:

Ця величина відображає обсяг газу в мл, що дифузує через альвеолокапілярну мембрану при градієнті його тиску 1 мм рт.ст. за 1 хв. У нормі DL для кисню становить приблизно 15, а CO_2 близько 300 (останнє свідчить у тому, що можливість розладу дифузії кисню дуже велика, а вуглекислого газу - мала).

Причини зниження дифузійної здатності

Вони викликаються збільшенням:

- Товщини альвеоло-капілярної мембрани та/або
- Щільності її.

Збільшення товщини аерогематичної мембрани є результатом:

- зростання кількості рідини на поверхні альвеолярного епітелію (наприклад, за рахунок слизу або ексудату при алергічному альвеоліті чи пневмонії);

- набряку інтерстиція (скупчення рідини між базальними мембранами ендотелію та епітелію);

- збільшення товщини клітин ендотелію капілярів та епітелію альвеол (Наприклад, в результаті їх гіпертрофії або гіперплазії, розвитку саркоїдозу).

Збільшення щільності мембрани розвивається внаслідок:

- Кальцифікації її (наприклад, структур інтерстиція);
- зростання в'язкості гелю інтерстиціального простору
- збільшення кількості колагенових, ретикулінових та еластичних волокон у міжальвеолярних стінках.

Приклади патологічних станів, що характеризуються зниженням

дифузійної здатності аерогематичної мембрани:

- пневмонії (особливо при хронічно поточних дифузних інтерстиціальних пневмоніях);
- Пневмоконіоз. Вони розвиваються при вдиханні пилу, що містить кремнезем (силікоз), азбест (асбестоз), берилій (бериліоз);
- фіброзуючі альвеоліти (дифузні чи осередкові);
- Алергічні альвеоліти (наприклад, при полінозі);
- серцева недостатність.
- дифузії газів через альвеоло-капілярну мембрану.

ПОЗАЛЕГЕНЕВІ (ЕКСТРАПУЛЬМОНАЛЬНІ) ПРИЧИНИ ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.

Найчастіше це порушення:

- механізмів нейрогенної регуляції зовнішнього дихання (наприклад, при травмах, інсультах, пухлинах мозку);
- реалізації еферентних регуляторних впливів у нервово-м'язових синапсах міжреберних м'язів та діафрагми (наприклад, при поліомієліті, міастеніях, поліневритах);
- функції дихальної мускулатури (наприклад, при міалгіях та міодистрофіях міжреберних м'язів);
- дихальних екскурсій грудної клітки (наприклад, при травмах ребер або хребта, анкілозі суглобів ребер);
- кровообіг у легенях (наприклад, при серцевій недостатності чи анеміях).

Форми дихальної недостатності.

Виділяють три основні форми дихальної недостатності:

- гіпоксемічну (паренхіматозну, типу I);
- гіперкапнічну (гіповентиляційну, типу II);
- Змішану.

Гіпоксемічна (паренхіматозна, типу I) форма дихальної недостатності.

Вона характеризується зниженням парціальної напруги кисню в артеріальній крові (гіпоксемією).

Основні причини паренхіматозної форми дихальної недостатності: - Порушення дифузії газів через альвеолокапілярну мембрану (найчастіший фактор);

- Розлади перфузії легень;
- Порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень;
- Екзогенна гіпоксія (Гіпо та нормобарична).

Гіпоксемічна форма дихальної недостатності зустрічається при важких ураженнях легких паренхіми: цим і визначається її назва (наприклад, при генералізованому інфікуванні їх, аспірації рідини, бронхітах і бронхіолітах, вдиханні токсичних газів, набряку легень, шоці).

Гіперкапнічна (гіповентиляційна типу II) форма дихальної недостатності.

Для неї властиві гіпоксемія та гіперкапінія.

Основні причини гіповентиляційної форми дихальної недостатності:

- альвеолярна гіповентиляція;
- Порушення ентиляційно-ерфузійних співвідношень (У зв'язку з недостатньою вентиляцією альвеол).

Гіперкапініцька форма легеневої недостатності спостерігається при бронхітах, бронхопневмонії, бронхіальній астмі, пухлинах бронхів.

Змішана форма дихальної недостатності.

При ній закономірно розвиваються первинна гіперкапінія та гіпоксемія.

Основними причинами змішаної форми дихальної недостатності є гострі та хронічні захворювання легень, що ведуть до гіповентиляції обструктивного типу (наприклад, бронхіти, бронхіальна астма, обструктивна емфізема легень, бронхоектатична хвороба, пневмонії та абсцеси легень).

РЕСПІРАТОРНИЙ ДИСТРЕС-СИНДРОМ.

Респіраторний дистрес-синдром дорослих («волога легень»): типова форма патології системи зовнішнього дихання, що характеризується гострою дихальною недостатністю, переважно гіпоксемічного типу.

Назва синдрому відбиває певну подібність клінічних, морфологічних і функціональних змін із респіраторним дистрес-синдромом новонароджених. Однак основними причинами останнього (на відміну від дистрес-синдрому дорослих) є порушення синтезу сурфактанту та його виділення на поверхню альвеолоцитів, а також надмірна податливість грудної клітки.

Патогенез респіраторного дистрес-синдрому

Кінцевим результатом будь-якого варіанта розвитку дистрес-синдрому є гіпоксемія.

Прояви респіраторного дистрес-синдрому

Дистрессиндром розвивається, як правило, через 20-40 год. після дії причинного фактора і характеризується прогресуючим перебігом.

Найбільш характерні такі прояви:

- тахіпное (задишка);
- Збільшення МОД;
- зменшення легневих об'ємів (загальної ємності легень, залишкового об'єму легень, ЖЕЛ, функціональної залишкової ємності легень);
- гіпоксемія, гострий дихальний алкалоз;
- збільшення серцевого викиду(У термінальній стадії синдрому - зниження).

3. Формування професійних вмінь, навичок щодо тем які входять до складу змістового модуля (оволодіння навичками комунікації, клінічного огляду, визначення схеми лікування, проведення лабораторного

дослідження тощо) оволодіння навичками:

Тема 32.

1. Хвора, 65 років, скаржиться на загальну слабкість, серцебиття та задишку при помірному фізичному навантаженні, зрідка запаморочення. Ввечері відзначає набряк нижніх кінцівок. ЧСС - 80 за хв., АТ - 140/70 мм рт.ст. Тони серця приглушені. На ЕКГ ознаки ішемії та дистрофії міокарда. Під час ультразвукового дослідження виявлено зниження ударного об'єму. Був зроблений висновок про наявність у жінки серцевої недостатності.

1. Наведіть визначення поняття «серцева недостатність».
2. Наведіть класифікацію серцевої недостатності за патогенезом.
3. Назвіть основні патогенетичні принципи лікування серцевої недостатності.

2. Чоловік, 28 років, скаржиться на задишку, швидку втомлюваність під час ходи. Вважає себе хворим з народження, коли була встановлена вроджена недостатність аортальних клапанів. Фізично розвинутий задовільно, шкірні покриви бліді, слабкий ціаноз губ. Ліва межа серця розширена. ЧСС - 78 уд/хв, АТ - 110/80 мм рт.ст.

1. Який вид серцевої недостатності за патогенезом у хворого ?
2. Який механізм інтракардіальної адаптації спрацьовує при даному виді серцевої недостатності?
3. Розкрийте механізми інтракардіальної адаптації.

Тема 33.

1. Чоловік, 27 років, скаржиться на задишку, швидку втомлюваність під час ходи. Вважає себе хворим після перенесеного ревматизму, коли була встановлена недостатність мітральних клапанів.

1. Який вид серцевої недостатності за патогенезом у хворого?
2. Який механізм інтракардіальної адаптації спрацьовує при даному виді серцевої недостатності?
3. Назвіть показники гемодинаміки при серцевій недостатності.

2. Дівчина, 18 років, скаржиться на задишку, швидку втомлюваність при фізичному навантаженні. Вважає себе хворою з народження, коли був встановлений вроджений стеноз аортального отвору.

1. Який вид серцевої недостатності за патогенезом у хворої?
2. Розкрийте механізм інтракардіальної адаптації, що спрацьовує при даному виді серцевої недостатності?

3. Жінка, 35 років, скаржиться на задишку, швидку втомлюваність під час ходи. При УЗД серця встановлений стеноз мітрального отвору. Фізично розвинутий задовільно, шкіряні покриви бліді, слабкий ціаноз губ. Ліва границя серця розширена. ЧСС - 78 уд/хв,

АТ - 110/80 мм рт. ст.

1. Який вид серцевої недостатності за патогенезом у хворої?
2. Який механізм інтракардіальної адаптації спрацьовує при даному виді серцевої недостатності?

Тема 34.

У дівчини 17 років періодично виникають приступи серцебиття, що тривають декілька хвилин. Частота пульсу при цьому досягає 200 за 1 хв. Пульс ритмічний. Яке порушення ритму серця виникло? Який його механізм?

Еталон відповіді: У дівчини виникла пароксизмальна тахікардія - група екстрасистол, що повторюються багато разів та повністю пригнічують нормальний фізіологічний ритм. Цей вид аритмії належить до порушень автоматизму, та пов'язаний з виникненням позачергового збудження та передчасних скорочень серця.

Тема 35.

1. У неврологічне відділення з приводу мозкового крововиливу поступив хворий, 62 роки, стан важкий. Спостерігається наростання глибини і частоти дихання, а потім його зменшення до апное, після чого цикл дихальних рухів відновлюється.

Який тип дихання виник у хворого?

Еталон відповіді: У хворого дихання Чейн-Стокса, т. к. характеризується наростанням амплітуди дихання до вираженого гіперпноє, а потім зменшення її апное, після чого знову настає цикл дихальних рухів, які закінчуються також апное.

2. У хворого на дифтерію розвивається набряк гортані. Який вид недостатності дихання може виникати при цьому і чому? Який тип дихання спостерігається у хворого? Пояснити механізм розвитку диспноє при цьому стані?

3. У дитини діагностовано двобічну пневмонію. Вказати можливі механізми, що може призвести до недостатності зовнішнього дихання.

Тема 36.

4. Підбиття підсумків: тестування

ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ

Змістовий модуль 6.

Патофізіологія травлення, печінки, нирок.

Практичне заняття № 38

Тема. Порушення травлення у шлунково-кишковому тракті.

Виразкова хвороба.

Практичне заняття № 39

Тема.Патофізіологія кишківника. Панкреатит.

Практичне заняття № 40

Тема.Патофізіологія печінки. Печінкова недостатність.

Практичне заняття № 41

Тема.Патофізіологія печінки. Коми, Жовтяниці.

Практичне заняття № 42

Тема.Патофізіологія нирок. Порушення основних функцій нирок.

Недостатність нирок. Нефротичний синдром.

Практичне заняття № 43

Тема: Загальна етіологія та патогенез ендокринних порушень. Патофізіологія гіпофіза та наднирників. Патофізіологія щитовидної та пара щитоподібних залоз.

Практичне заняття № 44

Тема. Порушення ендокринної функції підшлункової залози. Цукровий діабет: етіологія, патогенез, типи.

Практичне заняття № 45

Тема.Патофізіологія травлення. Поточний контроль знань.

Мета: Опанування здобувачем вищої освіти знань і формування елементів професійних компетентностей в галузі медицина з підрозділу патофізіологія:

Тема 38. Порушення травлення у шлунково-кишковому тракті. Виразкова хвороба.

Тема 39. Патофізіологія кишківника. Панкреатит.

Тема 40. Патофізіологія печінки. Печінкова недостатність.

Тема 41. Патофізіологія печінки.Коми. Жовтяниці.

Тема 42. Патофізіологія нирок. Порушення основних функцій нирок. Недостатність нирок. Нефротичний синдром.

Тема 43. Загальна етіологія та патогенез ендокринних порушень. Патофізіологія гіпофіза та наднирників. Патофізіологія щитовидної та пара щитоподібних залоз.

Тема 44. Порушення ендокринної функції підшлункової залози.

Тема 45.Перевірка засвоєння здобувачами отриманих знань та навичок.

Удосконалення навичок та компетентностей, набутих при вивченні попередніх дисциплін.

Основні поняття:

Тема 38. Порушення травлення у шлунково-кишковому тракті. Виразкова хвороба.

Тема 39. Патофізіологія кишківника. Панкреатит.

Тема 40. Патофізіологія печінки. Печінкова недостатність.

Тема 41. Патофізіологія печінки.Коми. Жовтяниці.

Тема 42. Патофізіологія нирок. Порушення основних функцій нирок. Недостатність нирок. Нефротичний синдром.

Тема 43. Загальна етіологія та патогенез ендокринних порушень. Патофізіологія гіпофіза та наднирників. Патофізіологія щитовидної та паращитоподібних залоз.

Тема 44. Порушення ендокринної функції підшлункової залози.

Тема 45.Перевірка засвоєння здобувачами отриманих знань та навичок.

Обладнання: Мультимедійні презентації, таблиці.

План:

11. **Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).**

12. **Контроль опорного рівня знань:**

Тема 38. Порушення травлення у шлунково-кишковому тракті. Виразкова хвороба.

Ферменти, які забезпечують розщеплення білків, жирів та вуглеводів. Роль жовчі та панкреатичного соку у травленні.

Причини та наслідки тіло- та -іперсекреції слини.

Пародонтоз, карієс. Основні теорії етіології та патогенезу.

Наслідки видалення різних відділів шлунка (досліди Ю.С. Лондона.)

Розлади секреторної та рухової функції шлунка.

Виразкова хвороба та панкреатит

Тіло людини в середньому складається з води – 60– 65 %, білків – 15–20 %, жирів – 19 %, солей – 5,8 %, вуглеводів – 0,6 %. Всі ці речовини повинні постійно поповнюватися. На відміну від рослин тварини (у тому числі й людина) самі не створюють поживних речовин, а отримують їх із зовнішнього середовища. Для цього вони споживають їжу, переробляють її і витягують необхідні для їх життєдіяльності поживні речовини, які надходять у кров і поглинаються з неї клітинами.

Травна недостатність – невідповідність можливостей травної системи з перетравлення і всмоктування нутрієнтів обсягу і/або складу їжі, що надходить. Травна недостатність супроводжує широкий спектр захворювань ШКТ, а також може зустрічатися і у здорової людини внаслідок незбалансованої дієти або занадто великої кількості з'їденої їжі, а тому дуже часто зустрічається в повсякденній практиці гастроентеролога. Наслідком травної недостатності є недостатність травлення. У даний час основні патофізіологічні механізми травної недостатності можна класифікувати наступним чином: порушення порожнинного травлення, порушення

пристінкового травлення, змішана форма синдрому недостатності травлення.

Причини недостатності порожнинного травлення

- Захворювання підшлункової залози, як спадкові, так і набуті (хронічний панкреатит, стан після панкреатектомії, рак підшлункової залози, муковісцидоз).
 - Секреторна недостатність шлунка (атрофічний гастрит, постгастректомічний синдром).
 - Дефіцит жовчних кислот або асинхронізм надходження жовчі в тонку кишку при біліарній обструкції, гепатитах, цирозах, ШКХ, після холецистектомії.
 - Інактивація травних ферментів при гастродуоденіті, виразковій хворобі ДПК, дисбактеріозі тонкої кишки.
 - Порушення транзиту кишкового вмісту та змішування ферментів із хімусом при дуодено- і гастростазі, синдромі подразненого кишечника.
- Причини порушення пристінкового травлення

Порушення пристінкового травлення пов'язані з порушенням функції ферментів пристінкового травлення (наприклад, лактазна недостатність). Порушення пристінкового травлення розвиваються внаслідок дисахаридазної недостатності (вроджена і набута лактазна недостатність); дистрофічних змін або загибелі ентероцитів (глютенічна ентеропатія, саркоїдоз, хвороба Крона, надлишковий бактеріальний ріст). При недостатності травлення в порожнині кишечника залишається велика кількість недоперетравлених нутрієнтів, що призводить до порушення складу внутрішнього середовища кишечника, у тому числі зміни рН, осмотичного тиску, хімічного складу. Зазначені зрушення призводять, з одного боку, до вторинного пошкодження слизової оболонки кишечника і ще більшого порушення процесів травлення, з іншого – до зміни складу мікрофлори кишечника, який посилює наявні порушення. У клініці недостатність травлення, проявляючись рядом досить характерних синдромів і лабораторних зрушень, позначається як "диспепсія" або "**диспептичний синдром**".

До проявів диспептичного синдрому традиційно відносять: печію, нудоту і блювання, відрижку, неприємні відчуття (дискомфорт або біль) в епігастральній ділянці, метеоризм, порушення випорожнення. Симптоми диспепсії можуть спостерігатися як разом, так і окремо і супроводжувати практично будь-яке захворювання шлунково-кишкового тракту. У той же час кожен з них має різне походження і різні механізми виникнення, а також вимагає абсолютно різних підходів до лікування, що робить недоцільним настільки широке об'єднання всіх симптомів єдиним терміном. Клінічні прояви недостатності травлення виявляють у 25–41 % населення. Недостатність травлення може протікати і без явних клінічних проявів і полягати в ослабленні участі будь-якого органа травної системи в процесі травлення, що компенсується діяльністю інших органів травної системи. Це обумовлено тим, що різні її відділи в функціональному відношенні являють собою єдину систему. Ця єдність обумовлена спільністю нервово-гуморальної

регуляції. Є. С. Лондоном показано, що життя собаки можливе навіть після (поетапного) видалення у неї шлунка, всієї клубової і більшої частини тонкої кишки, а також майже всієї товстої кишки. Крім того, ця єдність особливо проявляється в патологічних умовах, коли порушення функцій одних ланок системи тягне за собою порушення функцій інших: вищележачі – нижчележачих і навпаки. Недостатність травлення може бути наслідком впливу зовнішніх аліментарних факторів (кількісно або якісно не збалансоване харчування), порушень механізмів регулювання прийому води та їжі (порушень відчуття голоду і спраги), порушень центральних нервових, ендокринних, місцевих нейрогуморально-гормональних механізмів, які контролюють функції органів травної системи, різних сполучень цих факторів. Найчастіше недостатність травлення виникає при захворюванні органів травної системи.

Порушення травлення в шлунку

В основі порушень травлення в шлунку знаходяться парціальні, а частіше поєднані розлади секреторної, моторної, всмоктувальної, бар'єрної і захисної функцій шлунка. У цілому порушення секреції обумовлюють невідповідність динаміки та/або рівня секреції різних компонентів шлункового соку поточним реальним потребам у них. 6 Види розладів шлункової секреції У нормі кількість шлункового соку становить 2–2,5 л на добу. До розладів шлункової секреції відносяться гіперсекреція, гіпосекреція і ахілія. Гіперсекреція – збільшення кількості шлункового соку, підвищення його кислотності (гіперхлоргідрія) і перетравлюючих здібностей.

Основні причини гіперсекреції

- Збільшення маси секреторних клітин шлунка (детермінується генетично).
- Активація впливів блукаючого нерва (БН) (наприклад, при невротичних станах або конституційній ваготонії): ацетилхолін стимулює всі види секреції в шлунку, дванадцятипалій кишці, підшлунковій залозі, а також моторику шлунка і перистальтику кишечника.
- Підвищення синтезу та/або ефектів гастрину (стимулює секрецію слизу, бікарбонату, ферментів, соляної кислоти в шлунку, пригнічує евакуацію зі шлунка, стимулює перистальтику кишечника і секрецію інсуліну, стимулює проліферацію клітин у слизовій оболонці).
- Гіпертрофія і/або гіперплазія ентерохромафінних (ентероендокринних) клітин (наприклад, при гіпертрофічному гастриті).
- Перерозтягнення антрального відділу шлунка (пілоростеноз, пілороспазм).
- Дія деяких ЛЗ (наприклад, ацетилсаліцилової кислоти або кортикостероїдів, інсуліну).
- Куріння, вживання алкоголю.
- Груба, гостра, гаряча (подразнююча) їжа. Можливі наслідки гіперсекреції: уповільнення евакуації харчової маси з шлунка, ерозії та

виразки слизової оболонки шлунка, порушення травлення в кишечнику. Гіпосекреція – зменшення обсягу шлункового соку, зниження його кислотності й розщеплюючої ефективності. Основні причини гіпосекреції

- Зменшення маси секреторних клітин (наприклад, при гіпо- та атрофічній формі хронічного гастриту або розпаді пухлини шлунка).
- Зниження ефектів БН (наприклад, при неврозах або конституційній симпатикотонії).
- Зниження утворення гастрину.
- Дефіцит в організмі білків і вітамінів.
- Зневоднення.
- Дія ЛЗ, що знижують або усувають ефекти БН (наприклад, блокаторів холінорецепторів або активаторів холінестераз).

Можливо також виникнення анацидного стану, або ахлоргідрії, коли в шлунковому соку відсутня вільна соляна кислота. У тому випадку, коли в шлунковому соку не виявляються не тільки вільна соляна кислота, а й ферменти, говорять про ахілію (відсутність шлункової секреції). Ахілія може бути функціональною (обумовлена гальмуванням секреції) та органічною (пов'язана з атрофією або заміщенням слизової оболонки – анаденією). Їх розрізняють за допомогою гістамінової проби. Це важливо, оскільки від цього залежить тактика лікування (стимуляція секреції або замісне введення компонентів шлункового соку). Ахілія характерна для пізніх стадій хронічного гіпоацидного (атрофічного) гастриту, раку шлунка, перніціозної анемії. Можливі наслідки гіпосекреції: порушення травлення в шлунку і кишечнику, поява моторних розладів (нудоти, блювання), порушення антисептичних властивостей шлункового соку, розвиток процесів бродіння і гниття, порушення оптимальної кількості слизу в шлунку, алкалоз. Види порушення моторної функції Порушення тонусу м'язової оболонки шлунка: надмірне підвищення (гіпертонус), надмірне зниження (гіпотонус) і атонія – відсутність м'язового тонусу. Зміни м'язового тонусу призводять до порушень перистолі – охоплення харчових мас стінкою шлунка і формування порції їжі для внутрішньошлункового перетравлення, а також евакуації її в дванадцятипалу кишку (ДПК). Розлади діяльності м'язових сфінктерів шлунка у вигляді зниження (аж до їх атонії; обумовлює тривале відкриття – "зяяння" кардіального та/або пілоричного сфінктерів) та підвищення тонусу і спазму м'язів сфінктерів (призводять до кардіоспазму та/або пілороспазму). Порушення перистальтики шлунка у вигляді її прискорення (гіперкінез) і уповільнення (гіпокінез). Розлади евакуації. Поєднані та/або роздільні розлади тонусу і перистальтики стінки шлунка призводять або до прискорення або уповільнення евакуації їжі зі шлунка.

Причини порушення моторної функції

Порушення нервової регуляції рухової функції шлунка: посилення впливів БН стимулює його моторну функцію, а активація ефектів симпатичної НС пригнічує її. Розлади гуморальної регуляції шлунка. Наприклад, висока концентрація в порожнині шлунка соляної кислоти, а також секретин,

холецистокінін гальмують моторику шлунка. Навпаки, гастрин, мотилін, знижений вміст соляної кислоти в шлунку стимулюють моторику. Патологічні процеси в шлунку (ерозії, виразки, рубці, пухлини можуть послаблювати або підсилювати його моторику залежно від їх локалізації або вираженості процесу). Наслідки порушення моторної функції У результаті порушень моторики шлунка можливий розвиток синдрому раннього насичення, печії, нудоти, блювання і демпінг-синдрому. 8 Розлади всмоктування в шлунку У нормі в шлунку всмоктуються вода, алкоголь, електроліти. При випадковому або усвідомленому прийомі можуть всмоктуватися токсичні агенти. При деструктивних змінах стінки шлунка (у тому числі при порушеннях бар'єрної функції) можливе потрапляння у внутрішнє середовище організму білка, що загрожує розвитком імунопатологічних процесів: алергічних реакцій і станів імунної аутоагресії.

Порушення бар'єрної і захисної функції шлунка

Слизисто-бікарбонатний бар'єр захищає слизову оболонку від дії кислоти, пепсину та інших потенційних агентів, що ушкоджують. Компоненти бар'єра шлунка (слиз постійно секретується на поверхню епітелію). • Бікарбонат (іони HCO_3^-). Секретується поверхневими слизовими клітинами, надаючи нейтралізуючу дію. • рН. Шар слизу має градієнт рН. На поверхні шару слизу рН дорівнює 2,0, а в примембранній частині – більше 7,0. • H^+ . Проникність плазмолемі слизових клітин шлунка для H^+ різна. Вона незначна в мембрані, зверненої в просвіт органа (апикальної), і досить висока в базальній частині. При механічному пошкодженні слизової оболонки, при впливі на неї продуктів окислення, алкоголю, слабких кислот або жовчі концентрація H^+ в клітинах зростає, що призводить до їх загибелі й руйнування бар'єра. • Щільні контакти. Формуються між поверхневими клітинами епітелію. При порушенні їх цілісності порушується функція бар'єра.

Регуляція бар'єра шлунка.

Секрецію бікарбонату і слизу підсилюють глюкагон, простагландин Е, гастрин, епідермальний фактор росту (EGF). Для запобігання пошкодженню та відновлення бар'єра застосовують антисекреторні агенти (наприклад, блокатори гістамінових рецепторів), Пг, гастрин, аналоги цукрів (наприклад, сукральфат). При несприятливих умовах бар'єр руйнується протягом декількох хвилин, відбувається загибель клітин епітелію, набряк і крововиливи у власному шарі слизової оболонки. Фактори, несприятливі для підтримки бар'єра. НПЗЗ (аспірин, індометацин), етанол, солі жовчних кислот. • *Helicobacter pylori* – грамнегативна бактерія, що виживає в кислому середовищі шлунка. *H. pylori* уражає поверхневий епітелій шлунка і руйнує бар'єр, сприяючи розвитку гастриту і виразкового дефекту стінки шлунка. Цей мікроорганізм виділяють у 70 % хворих на виразкову хворобу шлунка і 90 % хворих на виразку ДПК або антральним гастритом. Зниження кислотності в шлунку створює сприятливі умови для життєдіяльності та розмноження багатьох мікробів, наприклад холерного вібріона, шигел, амеб. Так, пацієнти з

шлунковою ахілією частіше хворіють на інфекційні хвороби (передаються орально-фекальним шляхом), піддаються інтоксикаціям, мають більш високий ризик розвитку новоутворень шлунка.

Тема 39. Патолофізіологія кишківника. Панкреатит.

Порушення травлення в кишечнику

Розлади травлення в кишечнику обумовлені порушенням основних його функцій: перетравлювальної, всмоктувальної, моторної і бар'єрної захисної. 1. Порушення перетравлювальної функції кишечника Основні причини розладів перетравлювання функції кишечника: • порушення екзокринної функції підшлункової залози (ПЗ); • порушення виділення жовчі в тонку кишку; • порушення секреції в просвіт тонкої кишки слизу і бікарбонату власними (бруннеровими) залозами стінки ДПК і слизу численними келихоподібними клітинами ворсинок і крипт кишечника. 2. Розлади всмоктувальної функції кишечника Основні причини розладів всмоктувальної функції кишечника: • недостатнє порожнинне і мембранне травлення; • прискорення евакуації кишкового вмісту (наприклад, при проносах); • атрофія ворсинок слизової оболонки кишечника; • надлишковий вміст ексудату на поверхні слизової оболонки (наприклад, при гострих кишкових інфекціях, хронічних ентеритах); • резекція великого фрагмента тонкої кишки (наприклад, при її пухлинному ураженні та/або некрозі); • розлади крово- і лімфообігу в стінці кишечника; • розлади кишкового всмоктування є значущим компонентом патогенезу синдрому мальабсорбції.

Порушення моторної функції кишечника.

Форми порушення моторики кишечника різноманітні. Крайніми варіантами порушень є діарея та запор.

Виразкова хвороба

Терміни "виразка", "виразкова хвороба", "пептична виразкова хвороба" застосовують відносно групи захворювань ШКТ, що характеризуються утворенням ділянок деструкції слизової оболонки органів шлунковокишкового тракту. Виразки частіше виявляють у шлунку і проксимальному відділі ДПК, іноді в дистальній частині стравоходу і рідко в тонкій кишці (зазвичай поєднуються з дивертикулом Меккеля, що містить фрагменти слизової оболонки шлункового типу). Синдром Золлінгера–Еллісона також можна розглядати як різновид ВХ. Основне значення у виразковому процесі мають пошкодження захисного бар'єра слизової оболонки шлунка, а також порушення регуляції кислотоутворюючої, кислотонейтралізуючої, евакуаторної функцій шлунка і ДПК, генетичний, бактеріальний та інші фактори. Етіологія виразкової хвороби

Основну роль у розвитку ВХ грає *Helicobacter pylori*. Серед інших причин захворювання виділяють аліментарні похибки (порушення режиму і 10 характеру харчування: тривале вживання грубої їжі, їжа всухом'ятку, тривалі

перерви між прийомами їжі та ін.), нервово-психічний (стресовий) фактор, підвищення секреції шлункового соку і зниження активності захисних факторів (мукопротеїдів, бікарбонатів), наявність шкідливих звичок (куріння, зловживання алкоголем), спадкові чинники та ін. ВХ є результатом дії безлічі взаємопотенціюючих етіологічних факторів. Патогенез ВХ В основі патогенезу ВХ лежить порушення динамічної рівноваги між факторами агресії та захисту слизової оболонки шлунка: переважну роль відіграє зниження ефективності факторів захисту, а в розвитку пептичних виразок ДПК – активація факторів агресії. У результаті спостерігається протеолітична деструкція тканини шлунковим соком і формування виразкового дефекту. Виділяють три фази формування виразки: нейроваскуляторної дистрофії; некробіоза в підслизовій основі й виразкової деструкції слизової оболонки в результаті протеолізу. Загальні прояви виразкової хвороби. Больовий синдром.

Диспептичний синдром. Астеновегетативний синдром.

Сезонність захворювання (весна і осінь) період ремісії і загострення. Ускладнення виразкової хвороби Пенетрація – проникнення виразки в прилеглі сусідні органи. Якщо виразка, яка роз'їла стінки, не зустрічає на своєму шляху органа і відкривається прямо в черевну порожнину, то такий стан вже буде називатися не пенетрація, а перфорація. Перфорація виразки – це прорив стінки того органа, у якому розташована виразка. Стеноз воротаря.

Синдром мальабсорбції

Синдром мальабсорбції ("мальабсорбція" буквально – "погане всмоктування") – комплекс розладів, що розвиваються в результаті порушень процесів травлення їжі і всмоктування її компонентів. Синдром порушеного кишкового всмоктування неспецифічний; він розвивається при безлічі як спадкових, так і набутих захворювань не тільки кишечника, але й інших органів і систем організму. В даний час термін "синдром мальабсорбції" об'єднує понад 70 захворювань і синдромів.

Тема 40.

Патофізіологія печінки. Печінкова недостатність.

Порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функції печінки.

Етіологія та патогенез жовтяниць - механічної, гемолітичної, паренхіматозної. Холемічний та ахолічний синдроми.

Дисхолія.

Порушення вуглеводного обміну в разі патології печінки. Спадкові глікоgenoзи.

Порушення жирового обміну при захворюваннях печінки. Патогенез жирової інфільтрації печінки.

Порушення білкового обміну в разі патології печінки.

Порушення обміну вітамінів, гормонів та біологічно активних речовин і разі недостатності печінки.

Порушення захисної функції печінки. Етіологія та патогенез печінкової коми.

Гликоgenoзи.

Печінкова недостатність

Патологія печінки може виявлятися як у вигляді самостійних захворювань, так і печінкових синдромів (жовтяниця, холестаз, холемія, портальна гіпертензія та ін.), виділяючи клініку супутніх захворювань інших органів і систем, у зв'язку з чим розрізняють первинні й вторинні ураження печінки.

Етіологія

Усі ураження печінки діляться на спадкові та набуті. Ураження печінки можуть спричиняти: фізичні фактори – іонізуюче випромінювання, механічна травма; хімічні агенти, що володіють токсичною (гепатотропною) дією. Вони можуть бути як екзогенного походження (алкоголь, промислові отрути – чотирихлористий вуглець, фосфорорганічні сполуки, хлороформ, миш'як; лікарські препарати – ПАСК-натрій, сульфаніламід, цитостатики, деякі антибіотики; рослинні отрути – афлатоксин, мускарин, алкалоїди геліотропа), так і ендогенного (продукти розпаду тканин при опіках, некрозах; токсикоз вагітних); інфекційні агенти – віруси (вірусного гепатиту, інфекційного мононуклеозу), збудники туберкульозу, сифілісу, найпростіші (лямблії, амеби), гриби (актиноміцети), гельмінти (ехінокок, аскариди); аліментарні фактори – білкове, вітамінне голодування, дуже жирна їжа; алергічні реакції на введення вакцин, сироваток, харчових продуктів і лікарських препаратів; порушення кровообігу в печінці місцевого (ішемія, венозна гіперемія, тромбоз, емболія) та загального (при недостатності кровообігу) характеру; ендокринні та обмінні порушення в організмі (цукровий діабет, гіпертиреоз, ожиріння); пухлини (гепатоцелюлярний рак) та їхні метастази в печінку (рак шлунка, легень, молочної залози, лейкозні проліферати); генетичні дефекти обміну речовин (спадкові ферментопатії), вроджені вади розвитку печінки.

Патогенез

Визначають два різновиди патологічних реакцій:

1. Пряме пошкодження печінки етіологічним фактором.
2. Аутоімунне пошкодження внаслідок появи аутоантигенів (патологічно змінені компоненти гепатоцитів) і розвитку аутоалергічних реакцій гуморального і клітинного типу, що поглиблюють пошкодження печінки в результаті мік-роциркуляторних порушень (дія біологічно активних речовин) і імунного цитолізу за участю Т-кілерів.

Ураження печінки часто поєднується з порушенням органів травної системи, селезінки, нирок, що зумовлено їх анатомічними і функціональними зв'язками і проявляється розвитком ряду **синдромів (гепатолієнального, гепаторенального)**.

В основі різних захворювань печінки найчастіше лежать такі патологічні процеси, як запалення, порушення периферичного кровообігу, обміну

речовин, пухлини. Запальні ураження називаються **гепатитами**, первинна зміна обміну речовин гепатоцитів з розвитком дистрофії – гепатозами і обмінними захворюваннями печінки (жировий гепатоз або жирова дистрофія печінки; глікогеноз), а дифузне розростання сполучної тканини на тлі дистрофії, некрозу паренхіми і перебудови структури печінки – цироз. Слід зазначити певний взаємозв'язок патологічних процесів у печінці: гепатити та гепатози зазвичай завершуються розвитком цирозу.

Цироз печінки – це хронічне прогресуюче захворювання, що характеризується 12 розростанням сполучної тканини, патологічною регенерацією тканини печінки і перебудовою структури органа, що виявляється ознаками печінкової недостатності. Цироз є наслідком необоротного пошкодження великої кількості печінкових клітин. Залежно від причин, що викликали таке пошкодження, виділяють три патогенетичних варіанти цирозу печінки:

- постнекротичний: проявляється ознаками печінково-клітинної недостатності печінки;
- біліарний: супроводжується холестатичною недостатністю печінки;
- порталний: є структурною основою печінково-судинної недостатності печінки.

Тема 41.

Патофізіологія печінки. Коми, Жовтяниці.

Жовтяниця

Жовтяниця (лат. Icterus – жовтий) – це синдром, обумовлений збільшенням рівня білірубіну в крові, проявляється жовтим забарвленням шкіри і слизових оболонок.

Виділяють три види жовтяниці:

1. Гемолітична (надпечінкова). Виникає в результаті гемолізу еритроцитів і підвищеного утворення білірубіну в клітинах системи мононуклеарних фагоцитів.

2. Паренхіматозна (печінкова). Її розвиток пов'язаний з ураженням печінки.

3. Механічна (обтураційна, або підпечінкова).

Виникає в результаті порушення відтоку жовчі по жовчовивідних шляхах. Жовтяниця з'являється при білірубінемії понад 35 мкмоль/л. Найбільш сильно забарвлена шкіра (пігменти відкладаються в мальпігієвому шарі), слизові оболонки, внутрішня стінка кровоносних судин (білірубінофільні тканини), менше – паренхіматозні органи, слабо – рогівка, хрящі, м'язи, очеревина. Тканина мозку і спинномозкова рідина майже не забарвлюються, оскільки гематоенцефалічний бар'єр непрохідний для жовчних пігментів.

Жовтяниця може супроводжуватися накопиченням в крові жовчних кислот поряд з іншими складовими частинами жовчі (холемія).

Холемічний синдром (синдром холестазу) обумовлений надходженням компонентів жовчі (жовчних кислот, прямого білірубіну, холестерину) в кров у зв'язку з порушенням формування і відтоку жовчі.

Ахолічним називають синдром, обумовлений ненадходженням жовчі в кишки у зв'язку з порушеннями її формування та відтоку. Порушення гемодинамічних функцій печінки проявляються розвитком синдрому портальної гіпертензії. Синдром портальної гіпертензії Гемодинаміка в печінці залежить, насамперед, від градієнта тиску в артеріальній, портальній системі і системі печінкових і порожнистої вен. У нормі тиск у власній печінковій артерії становить близько 120 мм рт. ст., 13 у ворітній вені – 5–10 мм рт. ст., у печінкових венах і нижній порожнистій вені – 2–5 мм рт. ст. Саме настільки виражена різниця в кров'яному тиску і забезпечує печінкову перфузію. Середня лінійна швидкість кровотоку у ворітній вені становить близько 15 см/с. При деяких видах синдрому портальної гіпертензії вона істотно зменшується. При значному підвищенні тиску у ворітній вені та її притоках відбувається розширення портокавальних анастомозів, що певною мірою і обумовлює клінічну картину захворювання.

Портальна гіпертензія є синдромом, що характеризується рядом специфічних проявів, і виникають при деяких вроджених і набутих захворюваннях внутрішніх органів, які призводять до порушення відтоку крові з ворітної вени та її гілок. При ураженнях печінки часто розвиваються зміни, що зачіпають як фізико-хімічні властивості, так і клітинний склад крові. У результаті порушень білоксинтезуючої функції печінки розвивається гіпопротеїнемія, знижується онкотичний тиск крові (гіпоонкія), зменшується співвідношення альбумінів і глобулінів (альбумін-глобуліновий коефіцієнт), що проявляється збільшенням ШОЕ. Зміни клітинного складу крові включають анемію, лейкопенію і тромбоцитопенію. Розвиток анемії може бути пов'язаний із різними патогенетичними механізмами: порушенням еритропоезу (зменшення депонування в печінці ціанокобаламіну, фолієвої кислоти, заліза), гемолізом еритроцитів (гіперспленізм, детергентні дії жовчних кислот при холемічному синдромі), крововтратою (геморагічний синдром). Лейкопенія і тромбоцитопенія, так само як і анемія, можуть бути обумовлені дефіцитом деяких речовин, необхідних для кровотворення (ціанокобаламіну, фолієвої кислоти) і руйнуванням формених елементів крові макрофагами при гіперспленізмі. Ураження печінки часто супроводжується геморагічним діатезом – *коагулопатіями*. В основі їх розвитку лежать порушення синтезу в печінці протромбіну, факторів V, VII, IX, X, фібриногену; порушення всмоктування вітаміну K при гіпо- та ахолії. При тромбоцитопенії додаються розлади судинно-тромбоцитарного гемостазу.

Жовчокам'яна хвороба

Характеризується утворенням каменів у жовчному міхурі та жовчних протоках. Вони можуть бути інфекційно-запального (холестериновопігментно-сольові) і незапального походження (порушення

обміну – холестеринові і пігментні, стаз жовчі – білірубіново-вапняні). Наслідки: больові напади з іррадіацією в праве плече і лопатку; розвиток механічної жовтяниці; травматизація веде до поширення інфекції по жовчних ходах, переходу її на печінку, пошкодження гепатоцитів і печінкової жовтяниці.

Тема 42. Патофізіологія нирок. Порушення основних функцій нирок.

Дайте визначення гострої ниркової недостатності

Назвіть класифікацію гострої ниркової недостатності

Розкажіть основні ланки патогенезу ГНН

Дайте визначення хронічної ниркової недостатності

Які стадії хронічної ниркової недостатності ви знаєте

Ниркові синдроми. Етіологія та патогенез. Ознаки. Характеристика

Нирки - основний орган виділення продуктів обміну, регуляції осмотичного тиску, кислотно-лужної рівноваги і водно-електролітного балансу. Основна функція нирок - екскреторна.

Нирки відіграють важливу роль у всіх процесах метаболізму і підтриманні енергетичного балансу. В нирках інтенсивно протікають процеси гліюконеогенезу та гліюкогенезу. При голодуванні половина всієї гліюкози крові забезпечується нирковим гліюконеогенезом.

Нирки приймають участь в регуляції ліпідного обміну, при хронічній нирковій недостатності розвивається гіперліпопротеїнурія. В нирках синтезується компоненти біомембран, що мають ліпідну природу (фосфоліпіди), утворюються ТАГ, формується активна форма вітаміну Д.

У нирках здійснюються важливі метаболічні процеси перетворення амінокислот, початковий етап біосинтезу креатину з аргіну та гліцину.

У нирках протікають процеси утилізації проміжних кислих метаболітів (окси- і кетокислот) в гліюкозу, синтезується вазоактивний гормон ренін, руйнується інсулін, СТГ, гліюкогон, пролактін, 45% екзогенного інсуліну руйнується в нирках.

Нирки виконують важливу роль в підтриманні гомеостазу організму людини, характеризуються великою інтенсивністю обміну речовин, вміст води в нирках біля 83%.

Важлива особливість метаболічних процесів в нирках - висока активність окислювальних процесів і зв'язаного з ним фосфорування. Нирки складають 0,5% маси тіла, а поглинають 10% кисню, що використовується організмом. Інтенсивність обміну зумовлена і підсиленням кровообігом.

У нирках протікають фільтраційно-реабсорбційні процеси, так як кров'ю доставляється необхідний енергетичний матеріал (вуглеводи, ліпіди і кисень), що забезпечує можливість ефективного функціонування нирок. Затрати кисню і інтенсивність тканинного дихання максимальні у корковому шарі.

Енергія для роботи нирок забезпечується в основному за рахунок окислення вуглеводів і ліпідів. В нирках активно протікають процеси

окислення ацетооцтової кислоти - важливого проміжного продукту обміну ліпідів.

Гостра ниркова недостатність (ГНН, *Insuficiencia renalis acuta*) – це гостре, зазвичай оборотне порушення функції нирок, насамперед оліго-, анурія, що розвивається протягом кількох днів, рідше – тижнів, і викликає азотемію.

Класифікація гострої ниркової недостатності

Преренальна ГНН – виникає внаслідок порушення загального кровообігу: при серцевій недостатності (різко зменшуються кровообіг і швидкість клубочкової фільтрації в нирках), захворюваннях судин, які забезпечують нирковий кровообіг, при кровотечі внаслідок зменшення ОЦК та/або падіння тонуусу судин.

Ренальна ГНН – розвивається внаслідок первинного ураження ниркової паренхіми: швидкопрогресуючі форми гломерулонефриту, ушкодження канальцевих клітин (гострий тубулярний некроз) токсинами або при ішемії, закупорка просвіту нефрона преципітатом кристалів чи білка, гострий інтерстиційний нефрит, викликаний інфекцією або реакцією на ліки, захворювання ниркових артеріол.

Постренальна ГНН – спричиняється обструкцією сечового тракту в будь-якому місці на всій його протяжності (камінь, пухлина, згустки крові тощо). Патогенез полягає в глибоких розладах гомеостазу організму. Накопичуються продукти обміну: сечовина, сечова кислота, креатинін, індикан, фенол, різні сполуки сірки, фосфору, магнію. Розвивається ацидоз. Порушується функція серцево-судинної, нервової систем, органів травлення.

Клініка

ГНН наростає швидко і проявляється тяжким загальним станом, блюванням, затьмареною свідомістю, порушенням дихання і діяльності серця. Виникає олігурія, в тяжких випадках – анурія.

Розрізняють чотири стадії ГНН.

- 1 *Початкова* стадія, тривалістю 6-7 днів, характеризується симптомами основної хвороби.
- 2 *Олігоанурична* стадія (до повної анурії) проявляється уремичною інтоксикацією, водно-електролітними порушеннями, сечовим синдромом (протеїнурія, циліндрурія, еритроцитурія). Стадія закінчується одужанням або смертю хворого. Її тривалість – від 7-11 діб до 4 тижнів і більше. Хворі загальмовані, сонні, у них можуть розвиватися кома, іноді психоз, сухий або випітний перикардит, гідроторакс, асцит, часто збільшується печінка. Швидко підвищується вміст креатиніну, сечовини, сечової кислоти та інших сполук азоту, нарастають гіперкаліємія, гіпокальціємія, гіпермагніємія, метаболічний ацидоз, підвищення ШОЕ, протеїнурія (до 3,5 г/л і більше), еритроцитурія, лейкоцитурія. Часто виявляють бактеріурію.

- 3 *Стадія поліурії* (початок одужання) – раптово або поступово збільшується діурез (за добу виділяється 3-5 літрів сечі, іноді більше, з низькою відносною густиною). Протеїнурія і циліндрурія зменшуються, лейкоцитурія та бактеріурія можуть тривати довше.

- 4 *Стадія одужання*. Починається з моменту нормалізації діурезу і триває від 3 до 12 місяців до нормалізації канальцевої реабсорбції та концентраційної функції нирок.

Хронічна ниркова недостатність

Недостатність нирок. Нефротичний синдром.

Хронічна ниркова недостатність (ХНН, *Insufficiencia renalis chronica*) – це синдром, який розвивається внаслідок будь-якої хронічної патології нирок, характеризується зменшенням кількості нефронів, порушенням екскреторної та секреторної функцій нирок, що втрачають здатність підтримувати нормальний склад внутрішнього середовища організму.

Сукупність усіх клінічних і лабораторних ознак, які розвиваються при ХНН, характеризує уремію. ХНН становить завершальну фазу прогресуючого ураження нирок при найрізноманітніших патологічних станах.

Етіологія

Найчастішими визнаними причинами ХНН є: 1) хвороби з ураженням клубочків – гломерулонефрити; 2) ураження ниркових судин: стеноз ниркових артерій, артеріальна гіпертензія (гіпертонічна хвороба, злоякісна гіпертензія); 3) хвороби з первинним ураженням канальців та інтерстицію нирок – хронічний пієлонефрит, інтерстиційний нефрит; 4) хвороби сечовидільної системи: сечокам'яна хвороба, гідронефроз, пухлини ниркової системи; 5) системні хвороби сполучної тканини; 6) хвороби обміну речовин: цукровий діабет, амілоїдоз, подагра, порушення обміну кальцію; 7) вроджені хвороби нирок: полікістоз, гіпоплазія нирок.

Патогенез

Незважаючи на різноманітні причинні фактори, морфологічні зміни в нирках однотипні, характеризуються розвитком склеротичних процесів, запускінням уражених клубочків із втратою морфологічних особливостей первинного патологічного процесу і гіпертрофією функціонуючих нефронів. Такі нефрони неповноцінні структурно і функціонально, ступінь посилення їх функцій недостатній. Значення зменшення маси діючих нефронів при ХНН проявляється неспроможністю нирок підтримувати нормальний гомеостаз.

При ХНН в організмі затримуються продукти білкового обміну – азотисті шлаки (креатинін, сечовина, сечова кислота тощо). Порушується водно-електролітна рівновага. На ранніх стадіях ХНН змінюється концентраційна функція нирок. Нефрони, які залишилися функціонувати в умовах підвищеного осмотичного навантаження, мусять вивести за хвилину набагато більше розчинних речовин, аніж у нормальних умовах. Для цього їм необхідно збільшувати об'єм виділеної сечі – розвивається поліурія (понад 2,5 л сечі на добу), змінюється добовий ритм виділення сечі (ніктурія), виникає ізо- і/або гіпостенурія (відносна густина сечі 1010-1012). На термінальній

стадії ХНН об'єм сечі різко зменшується, розвиваються олігурія та анурія. З наростанням ХНН нирки втрачають здатність зберігати натрій – виникає мінеральне виснаження. Однак у деяких хворих наявна тенденція до його затримки. Для ранньої поліуричної стадії ХНН характерна гіпокаліємія.

Порушується кислотно-лужна рівновага, розвивається ацидоз, якому сприяє виражена втрата з сечею бікарбонатів (унаслідок порушення їх реабсорбції в умовах зниження активності ферменту карбоангідрази), а також зниження секреції канальцями водневих іонів і органічних кислот.

Змінюється фосфорно-кальцієвий обмін – розвивається гіпокальціємія внаслідок зменшення засвоєння кальцію в кишечнику, а також гіперфосфатемія.

Порушується продукування нирками еритропоєтину, що зумовлює розвиток анемії.

Вироблення реніну зберігається, що призводить до розвитку АГ. У частини хворих затримка натрію та рідини також є ланками патогенезу високого рівня АТ.

Тема 43.

Загальна етіологія та патогенез ендокринних порушень. Патофізіологія гіпофіза та наднирників. Патофізіологія щитовидної та паращитоподібних залоз.

1. Патофізіологія ендокринної системи (гіпоталамус, гіпофіз, наднирники). Патологія гіпоталамо-гіпофізарної системи. Причини виникнення та механізми розвитку синдромів надлишку та нестачі гіпофізарних гормонів. Загальна характеристика порушень діяльності гіпоталамо-гіпофізарнотиреоїдної, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової, гіпоталамогіпофізарно-гонадної систем. Етіологія, патогенез, клінічні прояви пангіпопітуїтаризму. Причини, механізми, клінічні прояви парціальної недостатності гормонів аденогіпофіза (СТГ, ТТГ, АКТГ, гонадотропінів). Етіологія, патогенез, клінічні прояви станів парціальної гіперфункції аденогіпофіза. Патофізіологія нейрогіпофізу. Нецукровий діабет: причини і механізми розвитку, клінічні прояви.

2. Патологія надниркових залоз. Недостатність кори наднирників: види, етіологія, патогенез, клінічні прояви. Гіперфункція кори наднирників: види, етіологія, патогенез, клінічні прояви. Синдроми Іценка-Кушинга, Конна. Види, причини, механізми розвитку, клінічні прояви порушень діяльності мозкової речовини надниркових залоз.

3. Патофізіологія ендокринної системи (щитоподібна, прищитоподібні залози). Патологія щитоподібної залози. Гіпотиреоз: причини і механізми розвитку, патогенез основних порушень в організмі. Гіпертиреоз: причини і механізми розвитку, патогенез основних порушень в організмі.

4. Порушення функції паращитоподібних залоз: види, причини, механізми розвитку, прояви.

5. Визначення цукрового діабету; епідеміологія цукрового діабету в Україні й у світі, поширеність у різних вікових групах; - фактори ризику

розвитку цукрового діабету; механізм порушення вуглеводного, білкового і ліпідного обмінів при цукровому діабеті; етіологія і патогенез цукрового діабету 1 і 2 типів; клінічна картину цукрового, діабетуознаки різних типів діабету; особливості ураження при діабеті серцево-судинної, гепатобіліарної систем, сечовиділення та розвитку остеоартропатій; діагностичне значення визначення глікозильованого гемоглобіну, фруктозамінів, С-пептиду, глюкозурії, кетонурії.

За останні роки значно зросла частота та розповсюдженість захворювань ендокринної системи (у тому числі - щитовидної і прищитовидних залоз). Це пов'язано, з одного боку, з різким погіршенням екологічної ситуації в Україні, а з іншого боку, з наслідками аварії на Чорнобильській АЗС. Мова йде про можливий мутаційний вплив на генофонд населення всієї України, а не тільки 30-кілометрової зони навколо Чорнобиля, як стверджували ще декілька років тому ряд вітчизняних та іноземних вчених. З усіх факторів, які впливають на щитовидну залозу, на першому місці стоїть радіоактивний йод-131. Він може накопичуватись в ній і викликати її порушення.

Гіпофункції щитоподібної залози. Гіпертиреоз відтворюють у тварин повним або частковим видаленням залози, зруйнуванням її за допомогою радіоактивного йоду, який вибірково накопичується в паренхімі залози, а також введенням термостатичних препаратів, які перешкоджають синтезу і виділенню тиреоїдних гормонів (метилтіоурацил, мерказоліл, бетазин, калію перхлорат). Стан, що виникає після тиреоїдектомії, позначають як тиреопривну кахексію. Наслідки тиреоїдектомії тим тяжчі, чим раніше зроблено операцію. У молодих собак, шурів, кролів та інших тварин спостерігають різку затримку росту, статеве недорозвинення, розлад усіх видів обміну речовин, трофічні порушення. Внаслідок зниження рівня окисних процесів зменшується на 25—40 % основний обмін, знижується температура тіла, спостерігається схильність до гіперглікемії та підвищення толерантності до глюкози. Через зменшення розпаду холестерину й утилізації його в тканинах у 2-3 рази підвищується концентрація холестерину в крові. На цьому фоні посилюється дія атерогенних факторів. Результати радіологічних досліджень свідчать про гальмування включення мічених амінокислот у білки. Спостерігається затримка води в тканинах.

Тиреоїдектомовані тварини малорухливі. Розлади функцій вищих відділів центральної нервової системи виявляються у відсутності утворення умовних рефлексів, переважанні процесів гальмування, порушеннях диференціації. Етіологічними факторами розвитку гіпертиреозу в людей є вроджені дефекти біосинтезу тиреоїдних гормонів; уроджена гіпоплазія або аплазія щитовидної залози; аутоімунні та інфекційні запальні процеси в залозі; видалення великої кількості залозистого епітелію при хірургічному втручанні; ушкодження залози термостатичними препаратами, радіоактивним йодом внаслідок перевищення допустимих лікувальних доз, а також під впливом іонізуючого випромінювання тощо. Найчастіше причиною гіпертиреозу є недостатнє надходження в організм йоду і, можливо, кобальту. У разі тяжкої

недостатності щитовидної залози (якщо захворювання виникло у ранньому дитинстві або є вродженим) розвивається кретинізм, у дорослих людей — мікседема (гіпертиреоз, який супроводжується слизовим набряком шкіри).

Характерні для гіпертиреозу порушення психічної діяльності, трофіки, водно- мінерального, білкового і ліпідного обміну, росту і статевого розвитку, терморегуляції та інших функцій організму при кретинізмі досягають крайнього ступеня. Для мікседеми типовим є зниження обміну речовин, ожиріння, малорухливість, зниження температури тіла. Внаслідок посиленої гідратації шкіри і підшкірної клітковини та надлишкового накопичення в них гідрофільних слизових речовин обличчя хворого стає одутлим, з бідною мімікою, стовщеним носом і губами. Спостерігаються ламкість нігтів, випадіння волосся та інші трофічні порушення. Статева функція поступово згасає, знижується інтелект, погіршується пам'ять, з'являються апатія, сонливість, а в пізньому періоді хвороби — недоумство.

Збільшення щитовидної залози при дефіциті йоду відоме під назвою ендемічний зоб. Це захворювання поширено в Альпах, Карпатах, Гімалаях, Андах та інших гірських районах земної кулі, де ґрунт і вода містять мало йоду. Дефіцит йоду зумовлює зниження синтезу тироксину і трийодтироніну, внаслідок чого в гіпофізі по склюється вироблення тиротропіну. Це, в свою чергу, зумовлює гіперплазію щитовидної залози, маса якої іноді досягає кількох кілограмів.

Етіологічну роль дефіциту йоду в розвитку ендемічного зобу підтверджує такий експеримент. Якщо собаку протягом перших півтора року життя напувати водою, яка не містить йоду, маса щитовидної залози досягає 100 г при нормі 1 г. Найбільш переконливим доказом є успішна профілактика йодом ендемічного зобу в осередках його поширення. Як показує досвід багатьох ендокринологів, додавання натрію чи калію йодиду до питної води або до кухонної солі запобігає розвитку захворювання.

Гіперфункція щитовидної залози.

Підвищення продукції тиреоїдних гормонів (гіпертиреоз), ослаблення міцності зв'язку тироксину з тироксин зв'язувальним глобуліном, порушення метаболізму гормонів щитовидної залози або підвищення чутливості тканин - мішеней до їх дії зумовлюють розвиток тиреотоксикозу. Найпоширенішим виявом його є дифузний токсичний зоб (базедова хвороба, хвороба Грейвса).

Дифузний токсичний зоб характеризується типовим симптомо - комплексом: збільшенням щитовидної залози, екзофтальмом, підвищенням основного обміну, посиленням теплопродукції, тахікардією, тремтінням пальців рук, підвищенням психічної збудливості. Ні та багато інших патологічних явищ зумовлені токсичною дією тироксину і трийодтироніну, які виробляються в надлишковій кількості.

Найважливішим етіологічним фактором тиреотоксикозу в людини є психічна травма. Розвиткові захворювання сприяють інфекція, переохолодження, а також фізіологічні коливання функціональної активності

залози, пов'язані з менструальним циклом. Уявлення про гіперпродукцію тиротропіну як провідну патогенетичну ланку дифузного токсичного зоба нині піддані перегляду. Основного значення налягають порушення імунних процесів і збільшенню чутливості адренорецепторів до катехоламінів. У крові хворих наявний тривало діючий стимулятор щитовидної залози (англ. Long acting thyroid stimulator - LATS) — імуноглобулін типу IgG (див. розділ «Алергія»). Доведено патогенну роль простагландинів щитовидної залози у порушеннях її функції. У патогенезі тиреотоксикозу та його ускладнень мають значення також циркулюючі з кров'ю антитіла проти білків тканин головного мозку, тиреоглобуліну, рецепторів тиротропіну, мікосомних та інших антигенів. Екзофтальм зумовлюється екзофтальмічним фактором, який має гіпофізарне походження і подібний за низкою ознак до тиротропіну. Ці фактори діють і після хірургічного лікування хворих і можуть спричинити постгірситоксичну енцефалооптальмопатію або гіпертензію. Основні прояви тиреотоксикозу вивчені на тваринах, яким вводили препарати тиреоїдних гормонів або додавали до їжі висушену щитовидну залозу. При цьому у собак спостерігалися втрата маси тіла, посилення діяльності серця і легень, підвищення основного обміну, температури тіла, трофічні розлади, понос, блювання. Підвищувалася чутливість до гіпоксії, посилювалася збудливість усіх ланок рефлексорної дути, збільшувалася рухова активність. Провідним механізмом токсичної дії надлишку тироксину і трийодтироніну є збільшення проникності мітохондріальної мембрани. Порушення функціональної інтеграції мітохондрій зумовлює роз'єднання окисного фосфорування, в результаті чого зменшується акумуляція енергії в макроергічних фосфатних зв'язках аденозинтрифосфornoї кислоти та інших сполук. Вільна енергія окиснення при цьому виділяється у вигляді тепла. Негативний азотистий баланс при тиреотоксикозі свідчить про переважання катаболізму білків. Внаслідок посиленого розпаду глікогену в печінці та м'язовій тканині спостерігається гіперглікемія. Утилізація глюкози тканинами прискорена, активність гексокінази підвищена.

Надлишок тиреоїдних гормонів гальмує перехід вуглеводів у жири, прискорює розпад холестерину та його утилізацію в тканинах, інтенсифікує окиснення жирів у печінці, а також підвищує чутливість жирової тканини до ліполітичної дії адреналіну. Наслідком перелічених змін є посилення мобілізації жиру з депо, що пояснює схуднення хворих на тиреотоксикоз, гіпохолестеринемію та гіпскостонемію.

Тиреоїдні гормони порушують метаболізм серцевого м'яза. Виявляються дистрофічні зміни в міокарді, порушення передсердно-шлуночкової провідності, перевантаження лівого шлуночка. Порушується перекисне окиснення ліпідів мембран кардіоміоцитів, енергетичне і пластичне забезпечення серцевої діяльності. «Тиреотоксичне» серце неадекватно реагує на холінергічні й адренергічні впливи.

Порушення секреції кальцитоніну. Деякі наслідки тиреоїдектомії, очевидно, зумовлені випадінням секреції білкового гормону щитовидної

залози - кальцитоніну. Утворення кальцитоніну порушується також при гіпофункції щитовидної залози, спричиненій гіреостатичними речовинами, і гіпертиреозі ендogenous та екзогенного походження, іноді надлишкова секреція кальцитоніну пов'язана з пухлинами, то походять з інтерфолікулярних С-клітин щитовидної залози, в яких синтезується цей гормон.

Про порушення секреції кальцитоніну в людний відомо дуже мало. Можливо, зі збільшенням її пов'язане походження несправжнього гіпаратиреозу — захворювання, під час якого, незважаючи на нормальне функціонування щитовидних залоз, спостерігаються гіпокальціємія та інші розлади фосфорно - кальцієвого обміну.

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ

Гіпофункція прищитоподібних залоз. Випадіння функції прищитовидних залоз зумовлює розвиток паратиреопривної теганії. В експерименті її відтворюють видаленням залоз у собак і кішок. Через одну- дві доби після операції і вартій стають млявими, відмовляються від їжі, у них спостерігається спрага, зниження температури тіла, задишка. Внаслідок зменшення концентрації кальцію в крові (з 2.25—2,99 до 1—1.25 ммоль/л) змінюється співвідношення одновалентних (La^+ , K) і двовалентних (Ca^{2+} , Mg^{2+}) іонів. Наслідком цього є різке підвищення нервово-м'язової збудливості. З'являється м'язова ригідність, порушується хода. При цьому спостерігаються множинні фібрилярні скорочення м'язів усього тіла, до яких потім приєднуються приступи клонічних судорог. Клонічні судороги переходять у тонічні, розвивається опістотонус (різке вигинання тулуба з закинутою головою). Судорожні скорочення можуть поширюватися і на внутрішні органи (пілороспазм, ларингоспазм). Під час одного з таких приступів тварина гине. На фоні гіпокальціємії у крові збільшується вміст неорганічного фосфору. Порушення мінерального обміну зумовлені гальмуванням резорбції кісткової тканини, всмоктування кальцію в кишках і збільшенням реабсорбції фосфатів у канальцях нефронів. У патогенезі паратиреопривної тетанії певного значення надають порушенню дсінтоксикаційної функції печінки. Годування м'ясом собак, яким видалено прищитовидні залози, посилює тетанію внаслідок недостатнього знешкодження продуктів азотистого обміну, зокрема ослаблення здатності печінки перетворювати аміак на сечовину. У разі наявності додаткових прищитовидних залоз (у кролів, щурів) або збереження під час операції шматочка прищитовидної залози у тварин розвивається хронічний гіпаратиреоз, клінічна картина якого відома як паратиреопривна кахексія. Вона характеризується схудненням, анорексією, підвищеною нервово-м'язовою збудливістю, диспепсією та різноманітними трофічними розладами.

Гіпаратиреоз у людини розвивається найчастіше внаслідок

випадкового ушкодження або видалення прищитовидних залоз під час оперативного втручання на щитовидній залозі. Відносна гіпофункція залоз спостерігається при інтенсивному рості, вагітності, лактації та інших станах, що характеризуються підвищеною потребою організму в солях кальцію.

Патогенез і клінічна картина гіпаратиреозу: в людини близькі до тих, що спостерігаються в експерименті. Підвищення нервово-м'язової збудливості встановлюють за появою, м'язових скорочень під час подразнення рухових нервів гальванічним струмом певної сили, при здавлюванні руки вище ліктя або легкому постукуванні по шкірі в місці виходу лицевого нерва спереду від зовнішнього слухового проходу. У дітей на першому-другому році життя, звичайно в поєднанні з рахітом, нерідко спостерігається спазмофілія — періодичні судороги м'язів, що виникають при підвищенні навколишньої температури та інших несприятливих впливах. Особливо небезпечний ларингоспазм, який може спричинити асфіксію і смерть.

Гіперфункція прищитовидних залоз. Внаслідок підвищеної секреції парагормону посилюється утворення й активність остеокластів, що здійснюють резорбцію кістки, і гальмується диференціація їх в остеобласти, які беруть участь в новоутворенні кісткової тканини. Разом з тим підвищується всмоктування кальцію в кишках, зменшується зворотне всмоктування фосфатів у канальцях нефронів, підвищується утворення розчинних солей кальцію в кістковій тканині та нерозчинного фосфату кальцію в різних органах, у тому числі в нирках. Гіперпаратиреоз в експериментальних тварин відтворюють введенням екстракту прищитовидних залоз тварин або очищеного паратирину під впливом великих доз гормону рівень кальцію в крові досягає 4,99 ммоль/л, концентрація неорганічного фосфору знижується, посилюється виділення фосфору з сечею. Хоч паратирин і посилює дещо канальцеву реабсорбцію іонів кальцію, виведення їх із сечею підвищується за рахунок значної гіперкальціємії. Виникає зневоднення організму, блювання, гарячка, гостра недостатність нирок, внаслідок чого тварина гине. Експериментальний хронічний гіперпаратиреоз відрізняється від гострої інтоксикації паратирином. При цьому спостерігається прогресуюче розрідження кісткової тканини (рестеопороз), відкладення солей кальцію в нирках, легенях, серці та інших внутрішніх органах аж до повної їх кальцинації. Стінки судин стають твердими і ламкими, тиск крові підвищується. Тварини гинуть, як правило, від уремії.

Походження гіперпаратиреозу в людей пов'язують з аденомою або гіперплазією прищитовидних залоз. Генералізована фіброзна остеодистрофія, що розвивається при цьому, характеризується болем у м'язах, кістках і суглобах, розм'якшенням кісток, різкою деформацією скелета. Мінеральні компоненти виводяться з кісткової тканини і відкладаються у м'язах та внутрішніх органах (це явище образно називають переміщенням скелета в м'які тканини). Розвивається нефрокальциноз, звуження просвіту канальців нефронів і закупорка їх каменями (нефролітіаз) і в підсумку — тяжка

недостатність нирок. Внаслідок відкладень солей кальцію в стінках магістральних судин порушується гемодинаміка і кровопостачання тканин.

Тема 44. Порушення ендокринної функції підшлункової залози. Цукровий діабет: етіологія, патогенез, типи.

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу – захворювання, в основі якого лежить абсолютна недостатність інсуліну в організмі, яка виникає в результаті загибелі β -клітин панкреатичних островців, що спричинює порушення обміну речовин.

Етіологія ЦД 1 типу:

Дефіцит інсуліну може виникнути під впливом факторів біологічної, хімічної, фізичної природи, а також при запаленні підшлункової залози.

• Біологічні фактори

♦ Генетичні дефекти β -клітин островців Лангерханса. Генетичні дефекти системи МНС обумовлюють включення імунної аутоагресивного пошкодження підшлункової залози або репресію генів, що кодують синтез інсуліну.

♦ Імунні фактори. Аутоагресивні імуноглобуліни і цитотоксичні Т-лімфоцити здатні пошкоджувати β -клітини.

♦ Віруси, які тропні до β -клітин: Коксакі, гепатиту, кору, вітряної віспи, епідемічного паротиту, краснухи. Віруси мають пряму цитолітичну дію і ініціюють аутоімунні процеси.

♦ Ендогенні токсичні речовини. В результаті порушення піримідинового обміну утворюється алоксан, який блокує синтез інсуліну.

• Хімічні фактори: високі дози етанолу, деякі протипухлинні лікарські засоби (цитостатики).

• Фізичні фактори: іонізуюче випромінювання, механічна травма, здавлення пухлиною.

• Запальні процеси в підшлунковій залозі, викликані факторами хімічної, фізичної або біологічної природи. Хронічні панкреатити приблизно в 30% випадків є причиною інсулінової недостатності.

Патогенез:

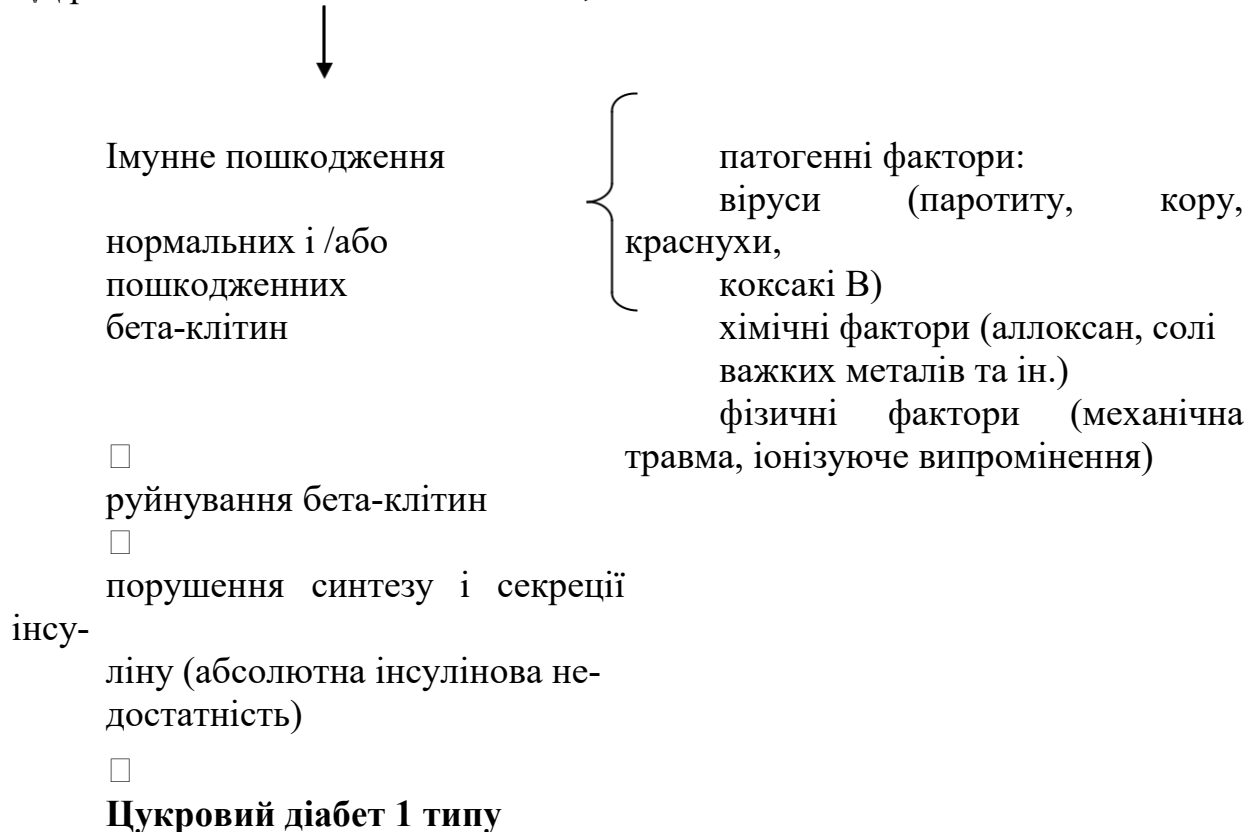
В основі дефіциту інсуліну лежить розвиток імунноагресивного процесу, який супроводжується поступовою деструкцією β -клітин. Виділяють два варіанти розвитку:

1. А) Надходження в організм генетично схильних до ЦД осіб носіїв чужорідних АГ, зазвичай вірусів. Б) Формування імунної відповіді з утворенням АТ і цитотоксичних лімфоцитів до чужорідних АГ. В) Специфічні АТ і лімфоцити діють на антигенні структури β -клітини, які мають подібну будову з чужорідним АГ. Цей феномен позначається як «перехресна імунноагресивна реакція». В ході цієї реакції β -клітини руйнуються, а окремі білки плазмолемі також денатуруються і стають аутоантигенними.

2. А) Підшлункова залоза первинно пошкоджується під впливом чинників хімічної, фізичної або інфекційної природи. Б) Вивільнення «чужих»

для імунної системи білків (в нормі вони знаходяться тільки внутрішньоклітинно і в кров не потрапляють): цитоплазматичних білків теплового шоку, проінсуліну. Деякі білки денатуруються і стають аутоантигенними. В) Формування імунної відповіді з утворенням АТ і цитотоксичних лімфоцитів до денатурованих і тих, що потрапили в кров внутрішньоклітинних білків. Г) Аутоагресивні АТ і лімфоцити діють на антигенні структури власних β -клітин, що супроводжується їх деструкцією.

Спадкова схильність (зв'язок з системою генів HLA) в 80% випадків ІЗЦД розвивається в осіб з HLA-DR-3, HLA-DR-4



ЦД 1 типу проявляється в молодому віці, рівень інсуліну крові знижений. Швидко прогресують поліурія, полідипсія, поліфагія, втрата маси тіла, розвивається кетоацидоз. Закономірні ускладнення. Необхідне лікування інсуліном.

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу - захворювання, в основі якого лежить відносна недостатність інсуліну або інсулінорезистентність, що спричинює порушення обміну речовин.

ЦД 2 типу проявляється у більшості випадків після 40 років, розвивається повільно, часто в осіб, які страждають ожирінням. Розвивається поліурія, полідипсія, слабкість. Рівень інсуліну високий або нормальний. Ускладнення і кетоацидоз зустрічаються рідше. У його лікуванні інсулін не застосовують.

Спадкова схильність до ЦД 2 типу, на відміну від ЦД 1 типу, не пов'язана з генами HLA.

Фактори ризику:

- Надлишкова маса тіла, що поєднується з підвищенням інсулінорезистентності тканин-мішеней і стимуляцією продукції контрінсулярних гормонів. Це надмірно активує синтез інсуліну β -клітинами підшлункової залози, приводячи до їх «виснаження» і пошкодження.

- Артеріальна гіпертензія, що призводить до порушення мікроциркуляції в підшлунковій залозі.

- Хронічний стрес, що супроводжується стійким підвищенням рівня в крові контрінсулярних гормонів.

Умовно виділяють два етапи патогенезу:

1. Гіперінсулінемічний етап. Споживання великої кількості їжі особами з ожирінням викликає збільшення секреції інсуліну (гіперінсулінемія). Ця реакція спрямована на активацію процесів депонування поживних речовин в жировій тканині в м'язах немає необхідності в дії інсуліну. Тому вони охороняють себе від надлишку цього гормону зменшенням кількості рецепторів на поверхні м'язових клітин. Розвивається явище інсулінорезистентності м'язової тканини - її чутливість до дії інсуліну знижується.

2. Гіпоінсулінемічний етап. Підвищене навантаження на інсулярний апарат може призводити до функціонального виснаження клітин. Цьому сприяють генетично обумовлені їх дефекти і надлишок в організмі контрінсулярних гормонів. Як наслідок, кількість інсуліну, який секретується, знижується і розвивається його відносна недостатність. При цьому дія інсуліну на жирову тканину зберігається (на жирових клітинах багато рецепторів до інсуліну), а на м'язову тканину зменшується внаслідок розвитку інсулінорезистентності.

Порушення обміну речовин при ЦД.

- Порушення жирового обміну:

1. Гіперліпацідемія (активація ліполізу). Збільшення в крові ЛПНЩ і ЛПДНЩ.

2. Кетонемія, кетонурія = кетоацидоз:

- а) Надлишкова продукція кетонових тіл: активація ліполізу $\square \square$ ВЖК в крові $\square$ надходження в печінку $\square$ активація бета-окислення $\square \square \square$ Ацетил-КоА $\square$ збільшення синтезу кетонових тіл (ацетооцтової кислоти, бета-оксимасляної кислоти, ацетону),

- б) Порушення утилізації кетонових тіл як джерела енергії в циклі Кребса.

3. Жирова інфільтрація печінки (збільшення надходження ВЖК в печінку, знижений синтез ліпопротеїдів і секреція їх в кров).

- Порушення білкового обміну:

1. Зниження синтезу білка (порушення трансмембранного транспорту амінокислот внаслідок дефіциту інсуліну, деградація полісом, порушення процесів трансляції) $\square$ гіперамінацидемія, амінацидурія.

2. Активація катаболізму білка $\square$ від'ємний азотистий баланс,

гіперазотемія.

3. Зниження синтезу антитіл і резистентності організму до інфекції.

- *Порушення вуглеводного обміну:*

1. Гіперглікемія виникає внаслідок недостатності ефектів інсуліну і порушення утилізації глюкози клітинами.

2. Глюкозурія є, в основному, наслідком гіперглікемії.

3. Гіперлактатацидемія - розвивається внаслідок гальмування катаболізму лактату в циклі Кребса, порушення ресинтезу глікогену з лактату.

Гострі ускладнення ЦД – коми. Види:

Кетоацидотична	Гіперосмолярна	Лактатацидемічна
Високий вміст кетонових тіл, значна гіперглікемія	Дуже високий рівень глюкози в крові, значне збільшення осмотичного тиску в крові, незначний рівень кетонових тіл (так як рівня інсуліну вистачає для окиснення жирів)	Збільшений рівень молочної кислоти при незначному рівні глюкози та кетонових тіл в крові

Хронічні ускладнення ЦД:

Мікроангіопатії - патологічні зміни в судинах мікроциркуляторного русла.

Патогенез:

- Глікозилювання білків базальних мембран капілярів в умовах гіперглікемії.

- Потовщення і ущільнення судинної стінки під впливом надлишку сорбітола. У нормі в сорбітол трансформується не більше 1-2% внутрішньоклітинної глюкози, а при діабетичній гіперглікемії рівень конвертації збільшується в 8-10 разів за рахунок активації альдозоредуктази.

- Набухання, потовщення і дистрофія ендотелію судин.

- Зміна будови білків базальної мембрани судин і придбання ними антигенних властивостей, що веде до імуноопосередкованого пошкодження стінок мікросудин.

- Ішемія тканин, зумовлена зменшенням просвіту судин за рахунок зниження утворення NO і потовщення судинної стінки. Зазначені зміни ведуть до порушення транскapілярного обміну і формування мікротромбів.

Макроангіопатії - розвиток склеротичних змін в стінках артерій середнього і великого калібру. При ЦД рано з'являється і швидко прогресує атеросклероз судин.

Патогенез:

- Глікозилювання білків базальних мембран і інтерстиція стінок судин. Модифікація білкових молекул стимулює атерогенез.

- Накопичення сорбітолу в стінці артеріальних судин.
- Підвищення рівня атерогенних ЛПНЩ і зниження рівня антиатерогенних ЛПВЩ.
- Активація синтезу тромбосану А₂ тромбоцитами, що потенціює вазоконстрикцію і адгезію тромбоцитів на стінках судин.
- Стимуляція проліферації гладких міоцитів артеріальних судин.
- Зазначені зміни ведуть до утворення, кальцифікації атеросклеротичних бляшок, тромбоутворення і оклюзії артерій, порушення кровопостачання тканин з розвитком інфарктів і гангрен.

Нейропатії

- Глікозилювання білків периферичних нервів.
- Утворення АТ до модифікованих білків з розвитком реакцій імунної аутоагресії.
- Активація в нейронах і шванновських клітинах трансформації глюкози в сорбітол.
- Зниження інтраневрального кровопостачання з розвитком хронічної ішемії і гіпоксії нервових структур. Основним фактором ішемізованих нервової тканини вважають дефіцит вазодилатора NO.
- Порушення синтезу мієліну і демієлінізація нервових волокон; уповільнення швидкості проведення нервових імпульсів.
- Зазначені зміни ведуть до *периферичної полінейропатії*, яка характеризується ураженням декількох нервових стовбурів і проявляються парестезією стоп, рідше - рук; втратою больової і вібраційної чутливості, частіше в дистальних відділах нижніх кінцівок; зниженням вираженості рефлексів, некрозом тканин стоп (синдром діабетичної стопи). *Вегетативна нейропатія* проявляється розладами шлунково-кишкового тракту (утрудненнями ковтання, запорами або діареєю), дистрофією сечового міхура (затримкою сечі), порушенням судинного тону (гіпотензія або неприємністю), розладами серцевої діяльності, порушеннями статевої функції (еректильною дисфункцією, зниженням лібідо і іншими розладами). *Радиклопатії* обумовлені змінами в корінцях спинного мозку. Вони характеризуються болями і підвищеною чутливістю по ходу одного або декількох спінальних нервів (зазвичай в області грудної клітини і живота).

Ретинопатії. Причини: мікроангіопатії в тканинах ока і гіпоксія тканин ока, особливо сітківки. Види і прояви:

- Непроліферативна ретинопатія - проявляється формуванням мікроаневризм артеріол і венул, мікрокрововиливи в сітківку ока і склоподібне тіло (що може викликати сліпоту), розвитком мікротромбів з оклюзією судин і утворенням набряку.
- Проліферативна ретинопатія характеризується новоутворенням судин мікроциркуляторного русла (стимульованого гіпоксією), що проростають в склоподібне тіло; формуванням рубців і відшаруванням сітківки в регіонах великих крововиливів.

Нефропатії. Діабетична нефропатія характеризується:

- потовщенням і ущільненням стінок артеріол клубочків;
- потовщенням базальних мембран клубочків і каналців з порушеннями процесів фільтрації, реабсорбції, секреції; підвищенням артеріального тиску в результаті активації САС і РААС.

3. Формування професійних вмінь, навичок щодо тем які входять до складу змістового модуля (оволодіння навичками комунікації, клінічного огляду, визначення схеми лікування, проведення лабораторного дослідження тощо) оволодіння навичками:

Тема 38.

Хворий скаржиться на метеоризм, схуднення. При мікроскопічному досліді калу були виявлені багато крапель нейтрального жиру та м'язеві волокна і радикальне зменшення кількості ферментів в дуоденальному вмісту; у сечі збільшена кількість діастазу.

1. Яка форма порушення присутня в цьому випадку?

Еталон відповіді: Хронічний панкреатит, про це свідчить підвищення амілази в сечі та наявність нейтрального жиру у калі - стеторея, що свідчить про нестачу панкреатичної ліпази. Наявність м'язових волокон (відсутність травних протеаз)

2. Який механізм цих порушень ?

Еталон відповіді: Механізм даних порушень обумовлений зниженням синтезу ферментів підшлункової залози або затрудненням відтоку панкреатичного секрету. Недостатність протеаз призводить до порушення травлення білка, а відсутність ліпази та фосфоліпідів- травлення жирів. Це призводить до порушень процесів травлення у кишківнику , зниження перистальтики та підсилення процесів гниття і бродіння, метеоризму, що призводить до втрати ваги та схуднення.

Тема 39.

1 .Які фактори грають провідну роль у патогенезі асцита при портальній гіпертензії?

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)

2. Чим можна пояснити розвиток гінекомастії, атрофії яєчок, зниження статевої функції у чоловіків з цирозом печінки?

3. Для печінкової коми характерно збільшення у крові альдостерону за рахунок порушення його метаболізму в печінці, що супроводжується

збільшенням виведення з організму....., з посиленням переходом в клітини іонів водню та натрію, розвитком внутрішньоклітинного.....та позаклітинного.....

Тема 42.

1. Фермер, 24 р. переніс ангіну. Через 2 тижні зранку помітив набряки під очима, з'явилась $t\ 37,7^{\circ}\text{C}$, слабкість, ниючі болі в попереку. Загальний аналіз сечі : питома вага - 1026, білок – 1,66 г/л, еритроцити- 25-30 в п/з, циліндри: зернисті - 2-3 в п/з, гіалінові 4 – 5 в п/з, добовий діурез - 0,5 л. Попередній діагноз ?

- А. Гострий гломерулонефрит з ізольованим сечовим синдромом;
- Б. Гострий гломерулонефрит, нефротичний синдром;
- В. Хронічний гломерулонефрит, період загострення;
- Г. Гострий пієлонефрит;
- Д. Хронічний пієлонефрит, період загострення.

Тема 42.

1. Хвора 60 років, скаржиться на головний біль, сухість у роті, спрагу. Об'єктивно: пульс 86 уд/хв., АТ 140/80 мм рт. ст. С-м поколювання слабопозитивний справа. Креатинін крові - 468 ммоль/л. Ан. сечі: питома вага 1008, білок-0,198 г/л, лейкоцити - 30 в п/з, еритроцити вилужені - 6-8 в п/з. Найбільш ймовірний попередній діагноз ?

- А. Хронічний пієлонефрит, ХНН ІІІ ст;
- Б. Хронічний пієлонефрит, ХНН ІІ ст;
- В. Хронічний гломерулонефрит, ХНН ІІ ст;
- Г. Хронічний гломерулонефрит, ХНН І ст;
- Д. Амілоїдоз нирок, ХНН ІІІ ст.

Тема 44.

1. Хворий 3. страждає протягом 20 років інсулінзалежним цукровим діабетом. Отримує 80 ОД інсуліну. Останні 2 роки відмічається наростаюча протеїнурія. Хворий виснажений. Шкіра суха з покривом сечовини. Креатинін крові 1200 мкмоль/л.

- А. Гостра ниркова недостатність;
- Б. Хронічна ниркова недостатність внаслідок діабетичної нефропатії;
- В. Хронічний пієлонефрит;
- Г. Хронічний гломерулонефрит;
- Д. Гіпоглікемічна кома.

Тема 43.

1. У хворого 61 років, виражені набряки гомілок, асцит, задишка. Хворіє хронічним гломерулонефритом близько 10 років. Об'єктивно: в легенях вологі хрипи, живіт збільшений за рахунок вільної рідини в черевній порожнині. Виражені набряки, при натисненні вони щільні. Діурез 1,5 л. Який синдром має місце у цього хворого?

- А. Нефротичний;
- Б. Тубулопатія;
- В. Остронефритическій;
- Г. Сечовий;
- Д. Хронічна ниркова недостатність.

2. Хвора М., 37 р., скаржиться на тупий біль у попереку зліва, який періодично посилюється, підвищення температури тіла до 38,7 °С, часте сечовипускання. Хворіє біля 4 років, хвороба виникла після переохолодження. Об'єктивно: пульс 80 за хв., ритмічний, АТ 160/100 мм рт. ст. Відмічається болючість при пальпації обох нирок, більше зліва, там же позитивний симптом поколювання. Набряків немає. В сечі: питома вага 1012, білок 0,99 г/л, 12-14 лейкоцитів в полі зору, 2-3 еритроцити в полі зору. ШОЕ 22 мм/год. Ваш діагноз?

- А. Хронічний пієлонефрит;
- Б. Хронічний гломерулонефрит;
- В. Гострий пієлонефрит;
- Г. Ниркова колька;
- Д. Хронічний цистит.

ВІДПОВІДІ

А,Б,Б,А,А

Тема 43.

Задача № 1.

Хвора Ш., 47 років, скаржиться на безсоння, дратівливість, відчуття жару, пітливість, підвищену втомлюваність. Температура тіла ввечері підвищується до 37,3 °С. Хвора дуже рухлива, багато і швидко розмовляє. Очні щілини широко розкриті. Різко виражена витрішкуватість очей. Кліпання рідке. Погляд наляканий. Шкіра волога, тонка. Обличчя рожевого кольору. На шиї дифузно збільшена щитовидна залоза. Відмічається тремор пальців рук. Сухожилльні рефлексі посилені. Артеріальний тиск 130/50 мм рт. ст. Пульс 98 уд./хв. У крові виявляється лейкопенія (лейкоцитів - 3,8 г/л) із відносним лімфоцитозом (лімфоцитів - 46%). Стул частий, рідкий. Загальний обмін підвищений на 40%

Питання:

1. Які механізми виникнення зоба, витрішкуватості очей і тахікардії у хворої?
2. Як впливають гормони щитовидної залози на білковий, жирो-

ліпідний та

вуглеводний обмін?

3. Як впливають гормони щитовидної залози на енергетичний обмін?

Тема 43.

Задача № 1.

Хворий К., 25 років, скаржиться на періодичні напади судом м'язів обличчя і кінцівок, на підвищену дратівливість, онемія пальців рук та ніг, біль за грудиною та в підложечковій області, затруднене дихання, запори. Хвороба розпоча; ась після оперативно о видалення частини щитовидної залози з привод)¹ тиреотоксикоз)¹. Хворий блідого кольору Шкіра холодна на дотик, волога. Волосся рідке, посічене. Когті ломкі та крихкі. У ротовій порожнині багато коріозних зубі з. Зі сторони внутрішніх органів відхилень від норми не виявлено. При неврологічному дослідженні виявлено різке підвищення збудливості нервової та м'язової системи. Значно підвищена електрозбудливість рухових нервів. Вміст кальцію у крові понижений до 7 мг %, вміст фосфору та калію підвищені. Лужний резерв крові збільшений.

Питання:

1. Функція яких ендокринних залоз порушена у хворого і чому?
2. Який механізм виникнення судом?
3. Як впливає паратгормон на обмін кальція та фосфора?

Задача № 2.

Хвора В. 49 років, скаржиться на м'язову слабкість, болі > кістках, поганий апетит, втрату маси тіла, сильну спрагу, запори. Періодично бувають приступи печінкової коліки. За останній рік у хворої гієля незначних травм двічі 6} в перелом кісток голені.

При наружному огляді виявлено виражений кіфоз хребта. Хо́да розбобтала. Кістки надмірно рухливі. При пальпації на шії у ділянці правої долі щитовидної залози наявні щільні утворення розміром з горошину. Зі сторони внутрішніх органів при фізикальному обстеженні відхилень не виявлено. Неврологічне; дослідження виявило зниження збудливості нервів та м'язів. Рентгенографія кісток виявила дифузний остеопороз (розрідження кісткової речовини). Кіски черепа нібі виїдені моллю. У лівому стегні - кистозна порожнина. На рентгенівських знімках кінцівок можна побачити обізвестленні периферичні суди. При дослідженні нирок виявлено камінь у правому сечоводі. У крові підвищений рівень кальцію (до 15 мг %) та знижений вміст фосфору (де 2,5 мг %). Добовий діурез 4 л. У сечі виявлено багато фосфатів.

Питання:

1. Як можна пояснити скарги хворої та переломи кісток у неї?
2. Чим пояснюються зміни зі сторони крові та сечі?
3. Яка загальна етіологія захворювань парашитовидяих залоз?

Тема 44.

Задача № 1

Пацієнта Р., що хворіє на цукровий діабет, доставлено “швидкою

допомогою” у несвідомому стані. Об'єктивно: шкіра суха, очні яблука м'які, рефлексів відсутні, дихання шумне, глибоке, відчувається різкий запах ацетону з рота. АТ - 95/65 мм рт. ст. Пульс - 110 уд./хв., ритмічний.

1. Оцініть стан пацієнта.
2. Визначте дійсні та потенційні проблеми пацієнта.
3. Сформууйте мету сестринського догляду.
4. Вкажіть заходи невідкладної допомоги.

Еталон відповіді

ГІПЕРГЛІКЕМІЧНА КОМА.

Дійсні проблеми: відсутність свідомості, сухість шкірних покривів, порушення дихання (дихання Куссмауля), запах ацетону з рота, зниження артеріального тиску, прискорення пульсу. Потенційні проблеми: смерть внаслідок кетоацидозу. Мета догляду: нормалізувати рівень глюкози в крові.

Заходи невідкладної допомоги:

- термінова госпіталізація;
- експрес- дослідження крові та сечі на рівень цукру;
- введення інсуліну під контролем рівня цукру у крові;
- для зменшення ацидозу вводять 200 мл 5% р-ну гідрокарбонату натрію в/в крапельно;
- для боротьби з серцево-судинною недостатністю в/в вводять 0.5-1,0 мл 0,05% р-ну строфантину або 1 мл 0,06% р-ну корглікону.

Задача №2

Пацієнту К., що хворіє на цукровий діабет, згідно листка призначень введено підшкірно 24 ОД інсуліну. Через 20 хв. після ін'єкції поскаржився на головокружіння, тремтіння рук, пітливість, різке відчуття голоду.

1. Оцініть стан пацієнта.
2. Визначте дійсні та потенційні проблеми пацієнта.
3. Сформууйте мету сестринського догляду.
4. Вкажіть заходи невідкладної допомоги

Еталон відповіді

ГІПОГЛІКЕМІЧНИЙ СТАН.

Дійсні проблеми: головокружіння, пітливість, відчуття голоду.

Потенційні проблеми: гіпоглікемічна кома.

Заходи невідкладної допомоги:

- посадити пацієнта;
- дати випити солодкого чаю, з'їсти шматочок хліба;
- якщо стан не покращився, вживання солодощів повторити;
- пояснити причину виникнення такого стану та необхідність вживання їжі після ін'єкції інсуліну.

4. Підбиття підсумків: тестування

ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ

Змістовий модуль 7.

Патофізіологія регуляторних систем (ендокринної, нервової).

Практичне заняття № 46

Тема. Патофізіологія нервової системи. Загальні ознаки та патогенез порушень. Патофізіологія вищої нервової діяльності. Поточний контроль знань.

Практичне заняття № 47

Тема. Біль. Етіологія та патогенез.

Практичне заняття № 48

Тема. Підсумковий тестовий контроль

Мета: Опанування здобувачем вищої освіти знань і формування елементів професійних компетентностей в галузі медицина з підрозділу патофізіологія:

Тема 46. Патофізіологія нервової системи. Загальні ознаки та патогенез порушень нервової системи. Патофізіологія вищої нервової діяльності.

Тема 47. Патофізіологія болю.

Тема 48. Підсумковий тестовий контроль

Удосконалення навичок та компетентностей, набутих при вивченні попередніх дисциплін.

Основні поняття:

Тема 46. Патофізіологія нервової системи. Загальні ознаки та патогенез порушень нервової системи. Патофізіологія вищої нервової діяльності.

Тема 47. Патофізіологія болю.

Тема 48. Підсумковий тестовий контроль

Обладнання: Мультимедійні презентації, таблиці.

План:

13. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).

14. Контроль опорного рівня знань:

Тема 46. Патофізіологія нервової системи. Загальні ознаки та патогенез порушень. Патофізіологія вищої нервової діяльності. Поточний контроль знань.

-Загальна характеристика патології нервової системи, принципи класифікації порушень її діяльності. Особливості розвитку типових патологічних процесів у нервовій системі. Роль змін гематоенцефалічного бар'єру в патогенезі порушень діяльності ЦНС.

-Порушення сенсорної функції нервової системи. Розлади механо-, термо-, пропріо- і ноцицепції. Порушення проведення сенсорної інформації. Прояви ушкодження таламічних центрів і сенсорних структур кори головного мозку.

-Біль. Принципи класифікації. Соматичний біль. Сучасні уявлення про причини і механізми розвитку болю: теорія розподілу імпульсів, теорія специфічності. Патологічний біль. Реакції організму на біль. Природні антиноцицептивні механізми.

-Порушення рухової функції нервової системи. Експериментальне моделювання рухових розладів. Периферичні та центральні паралічі та парези: причини, механізми, прояви. Спинальний шок. Рухові порушення підкіркового походження. Порушення, пов'язані з ураженням мозочка. Судоми. Міастенія.

-Порушення вегетативних функцій нервової системи, методи експериментального моделювання. Синдром вегетосудинної дистонії.

-Порушення трофічної функції нервової системи. Нейрогенні дистрофії. Структурні, функціональні та біохімічні зміни в денервованих органах і тканинах.

-Причини і механізми порушень електрофізіологічних процесів в нейронах. Порушення функції іонних каналів, порушення нейрохімічних процесів. Механізми патологічного збудження і патологічного гальмування нервових центрів.

-Пошкодження нейронів як причина порушень інтегративних функцій нервової системи.

-Властивості нервових центрів; принципи координації нервової діяльності; будову нервової системи людини; значення НС у житті людини; в закономірності рефлекторної діяльності ЦНС, збудження та гальмування; функції відділів ЦНС: спинного, та відділів головного мозку; значення вищих відділів ЦНС.

-Роль кори великих півкуль в інтеграції поведінки організму; закономірності умовно - рефлекторної діяльності кори; анатомо-фізіологічні механізми ВНД у людини; типологію вищої нервової діяльності;

-Ознаки патологічних змін вищої нервової діяльності людини. види та фізіологічні механізми пам'яті. фізіологічні механізми сну.

Нервова система дуже чутлива до пошкоджуючих впливів. Розлади її діяльності можуть бути викликані фізичними факторами /механічна травма, електричний струм, тепло і холод, шум і вібрація, низький атмосферний тиск/, отрутами /наркотики, нікотин, окис вуглецю/, збудниками інфекційних хвороб - енцефаліту, поліомієліту, сказу, бактеріальними токсинами /ботулінічним, правцевим, дифтерійним/, паразитами - ехінококом, цистицерком, токсоплазмою. Частою причиною уражень нервової системи стають функціональні та органічні розлади мозкового кровообігу: артеріосклероз, тромбоз, емболія, артеріальна гіперемія та ішемія, крововиливи, а також пухлини і запальні процеси. Порушення рухової функції. Рухи поділяють на довільні і мимовільні. Довільні рухи контролюються пірамідною системою, яка складається з двох нейронів: центрального і периферичного. Відростки периферичних нейронів іннервують м'язи. Мимовільні рухи регулює екстрапірамідна система. До неї входять хвостате ядро, шкаралупа, бліда куля, чорна речовина, червоне ядро, субталамічні ядра. Рівновага тіла, координація рухів і м'язовий тонус забезпечується мозочком. Центральні і периферичні паралічі. Повне випадіння центрального або периферичного нейрона призводить до появи центрального чи периферичного паралічу. Часткове ураження цих нейронів дає відповідний парез. За багатьма ознаками центральний параліч відрізняється від периферичного. Центральний параліч /спастичний/ характеризується підвищенням м'язового тону, підвищенням сухожильних рефлексів, появою патологічних рефлексів. Периферичний /в'ялий/ параліч характеризується повною втратою рухів - і довільних, і рефлекторних. Тонус м'язів відсутній, зникають сухожильні рефлекси, денервовані м'язи зазнають атрофії.

Патофізіологія моторних порушень. Етіологія, патогенез. Патофізіологія чутливості.

Розрізняють такі види паралічів: моноплегія - уражена одна кінцівка; геміплегія - уражені м'язи половини тіла; параплегія - уражені верхні або нижні кінцівки; тетраплегія - уражені всі кінцівки. Міастенія. Симптоми цієї хвороби пов'язані з швидкою втомлюваністю і слабкістю м'язів. Найчастіша патологічна слабкість охоплює всі м'язи /генералізована форма/, рідше - окремі м'язові групи. При міастенії порушується передача нервових імпульсів у нейромускулярних синапсах, де медіатором служить ацетилхолін. Синтез

медіатора зменшується, водночас підвищується активність холінестерази, яка його руйнує. Гіперкінези - це мимовільні насильні рухи пірамідного або екстрапірамідного походження. Пірамідні гіперкінези проявляються у вигляді судомного стану. Тривалі мимовільні скорочення м'язів називають тонічними судомами. Якщо ж м'язові скорочення чергуються з розслабленнями, такі судоми називають клонічними. До гіперкінезів екстрапірамідного походження належать тремор, міоклонія, хорея, атетоз. Тремор характерний для паркінсонізму. Він з'являється переважно в стані спокою і поєднується з ригідністю м'язів, скутістю рухів і бідністю міміки. . ; Міоклонія - це швидкі й короткі м'язові здригання, які виникають ізольовано або у вигляді залпів і не супроводжуються руховим актом. Спостерігаються при енцефалітах, атеросклерозі, гіпертонічній хворобі. Хорея - неритмічні, швидкі, розмашисті рухи кінцівок і тулуба з елементами неприродності, картинності. Причина - ревматизм, атеросклероз. Атетоз - повільні червоподібні рухи в дистальних відділах рук і ніг, зрідка - на обличчі й шиї. Генералізовану форму атетозу називають торсійною дистонією. При ураженні мозочка розвиваються такі рухові розлади: атонія - зниження м'язового тону; астазія - неможливість тримати позу; атаксія - порушення координації рухів; дисметрія - нерівномірність рухів за силою; астенія - швидка втомлюваність. Розлади чутливості. Чутлива функція нервової системи полягає у проведенні з периферії до головного мозку чотирьох видів чутливості: больової, температурної, пропріоцептивної і тактильної. Порушення чутливості можливі при ураженні будь якої ділянки сенсорного шляху. Ураження периферичного нерва /травматичне перерізання, запалення/ призводить до втрати всіх видів чутливості в зоні його іннервації. Повну втрату називають анестезією, зниження чутливості - гіпестезією.. Повне переривання спинного мозку також супроводжується зникненням усіх видів чутливості нижче переривання. Локальне ураження спинного або головного мозку /пухлина, травматичне стиснення, крововилив/ викликає вибіркове зникнення чутливості залежно від того, які висхідні шляхи пошкоджені. Втрату тактильної чутливості називають тактильною анестезією, втрату больової чутливості - аналгезією, втрату термічної чутливості - термоанестезією. Підвищення чутливості називають гіперестезією, а появу незвичайних відчуттів /поколювань, повзання мушок / - парестезією. Біль. Належить до найяскравіших проявів чутливої функції нервової системи. Біль спрямований на захист організму від пошкодження, сигналізує про появу патологічного процесу: запалення, пухлини, ішемії, крововиливу, подразнення нерва рубцем. Фактори, що викликають біль, називають алгогенними, або ноцицептивними. Їх поділяють на зовнішні і внутрішні. До зовнішніх ноцицептивних факторів належать механічні /удар, розрив, стискування, надмірне скорочення або розтягнення м'яза, кишечника, плеври/, фізичні /тепло понад 40 С, холод нижче 10 С, низький і високий барометричний тиск, світло, звук/, хімічні /луги, кислоти, солі/. Групу внутрішніх ноцицептивних факторів складають біологічно активні речовини: брадикінін, субстанція Р, гістамін, серотонін, простагландини, ацетилхолін, іони калію і водню.

Тема 47. Біль. Етіологія та патогенез.

Виділяють фізіологічний і патологічний біль. Фізіологічний біль - адекватна реакція нервової системи на потенційно небезпечну для організму ситуацію. Це фактор попередження і запобігання. Патологічний біль проявляється завдяки наявності рецепторного апарату, провідників і центрально мозкових структур. Розрізняють також гострий і хронічний біль. Гострий біль короточасний. Спочатку він локалізований, а пізніше, в міру нагромадження біологічно активних речовин, стає розлитим і пекучим. Хронічний біль триває довго - годинами, днями, тижнями.. Біль - рефлекторний процес. Він формується завдяки наявності рецепторного апарату, провідників і центрально-мозкових структур. Хронічний біль виникає при тривалому пошкодженні тканин /перелом, запалення, пухлина/. Він формується так само, як і гострий, але постійна больова імпульсація викликає значно більшу активацію гіпоталамуса, гіпофіза, симпатико-адреналової системи. Хронічний біль проявляється кількома больовими синдромами: а/ Фантомний біль в ампутованих кінцівках. Більшість хворих зазначають, що вони відчують фантомну кінцівку майже відразу після ампутації. Це може тривати роки і десятиліття б/ Каузалгія - сильний пекучий біль, пов'язаний з деформацією нерва при пораненні швидкісними снарядами /кулею, осколком/. Вона характеризується неослабним інтенсивним болем, що посилюється при діянні подразників, які в нормі не викликають болю /дотик, несподіваний шум, спалах світла/ в/ Невралгія - характеризується сильним болем, також пов'язаним з ураженням периферичного нерва. За своїми проявами вона схожа на фантомний біль і каузалгію, але має інше походження. Причина її - вірусна інфекція, деградація нервів при цукровому діабеті, недостатнє кровопостачання кінцівок, дефіцит вітамінів, отруєння миш'яком або свинцем. Особливо жорстокою буває невралгія трійчастого нерва. Їй властиві пароксизми болю, які виникають при розмові, їді або взагалі спонтанно г/ Іррадіюючий біль - це біль у певних ділянках шкіри при ураженні внутрішніх органів. д/ Проекційний біль - виникає при стискуванні й пошкодженні нерва або задніх спинномозкових корінців. Територіальне він обмежений ділянкою іннервації чутливого нерва і пов'язаний з тим, що збудження від місця пошкодження нерва поширюється як у центральну нервову систему, так і на периферію, в зону іннервації. Біологічне значення болю неоднозначне. Гострий біль виконує функцію сигналу про загрозу пошкодження або про його наявність, він мобілізує захисні процеси в організмі. Хронічний біль характеризується дезорганізацією регуляторних механізмів, він стає непотрібним і небезпечним. Зрушення при хронічному болі втрачають адаптивний зміст і набувають значення самостійних патогенетичних ланок у розвитку патологічного процесу. Порушення функцій вегетативної нервової системи. Вегетативна нервова система складається з двох відділів: симпатичного і парасимпатичного. Функціональне напруження їх не в усіх людей однакове: в одних переважає симпатичний тонус, в інших - парасимпатичний. Звідси виникло вчення про симпатико- і ваготонію.

Симпатикотонія характеризується такими ознаками: бліда суха шкіра, блискучі очі з широкими зіницями, легкий екзофтальм, схильність до тахікардії, артеріальної гіпертензії, тахіпноє, запорів, гіпертермії, гіперглікемії. При ваготонії шкіра холодна, волога, ціанотична, зіниці звужені. Характерні брадикардія, артеріальна гіпотензія, дихальна аритмія, проноси, гіперсаливація, тенденція до гіпотермії, сонливість. Клінічно виражені порушення вегетативної регуляції проявляються низкою синдромів, найважливішим з яких є синдром вегетативної дистонії. У клінічній картині вегетативної дистонії виділяють три окремі синдроми. Перший з них, психовегетативний, пов'язаний з ураженням лімбічної системи. Вегетативна симптоматика при цьому поєднується з психічними порушеннями тривожного, депресивного, астеничного, істеричного характеру. Другий синдром прогресуючої вегетативної недостатності є поліневрія - ураження периферичної вегетативної системи, яка іннервує внутрішні органи. Синдром проявляється ортостатичною гіпотензією, втратою свідомості, імпотенцією, загальною слабкістю, схудненням, нетриманням сечі, запорами, стенокардією. Третій синдром - вегетативно-судинно-трофічний. Він виникає на руках і ногах при ураженні відповідних змішаних нервів /невропатії/, сплетень /плексопатії/ передніх корінців /радикулопатії/ або нейронів бокових рогів. Причин, що викликають вегетативну дистонію, надзвичайно багато: спадкові ураження нервів, статеве дозрівання і клімакс, численні соматичні хвороби - артеріальна гіпертензія, бронхіальна астма, виразкова хвороба, цукровий діабет, а також професійні отруєння. Синдром вегетативної дистонії характерний для більшості психічних захворювань, особливо в їх клінічній картині домінує депресія. Порушення нервової трофіки. Нервовою трофікою називають регуляцію обмінних процесів у тканинах шляхом нервових впливів. Нервова система здійснює трофічні впливи через внутрішньоклітинні регуляторні механізми в тісному зв'язку з ендокринним апаратом. Процес, який розвивається після денервації, називають нейрогенною дистрофією. У нейродистрофічному вогнищі утворюються білки з аутоантигенними властивостями. Трофічні виразки характеризуються в'ялим перебігом і не мають схильності до загоєння. Деструктивні процеси в них завжди переважають над регенераторними. Порушення вищої нервової діяльності. Вищою нервовою діяльністю називають такі процеси як мова, пам'ять, емоції, мислення, навички. Вони здійснюються корою великих півкуль і найближчими підкорковими центрами.

Розлади мови називають афазіями. Сенсорна афазія - це порушення розуміння усної мови, моторна - порушення вимови слів, амнестична нездатність називати добре відомі предмети. Афазія може поєднуватись з розладами читання /алексія/ і письма /аграфія/. Розлади короткочасної пам'яті полягають у тому, що хворому важко запам'ятати звичайні слова, події, числа, імена. При розладах довготривалої пам'яті втрачаються набуті протягом життя знання, наприклад, історичні факти, дати, імена літературних персонажів. З пам'яттю тісно пов'язана здатність впізнавати предмети та явища навколишнього світу й осмислювати їх. Порушення цих процесів називався

агнозією. Розрізняють кілька видів агнозій: зорову, слухову, агнозію запахів, смаку, власного тіла. Неможливість здійснення рухів, набутих у побуті й у процесі трудової діяльності, називають апраксією. Неврози Причиною неврозів є психічна травма. Психічні травми бувають хронічними, якщо вони багаторазово повторюються, або гострими, коли надто сильний подразник діє одноразово. Особливо сильний травмуючий вплив чинять несподівані повідомлення, яких людина не очікувала. Механізм цього впливу пояснюють на основі концепції прогнозування. Доведено, що психотравмуюче значення неприємної події тим більше, чим більша невідповідність між передбачуваною і реальною ситуаціями. У патогенезі неврозів головну роль відіграють порушення діяльності тих вищих відділів головного мозку, які адаптують організм до психотравмуючих ситуацій. За умов емоційного, стресу виникає сильне нервеве напруження з вегетативними та ендокринними змінами., яке врешті-решт проявляється неадекватною поведінкою. Природу неврозів І.П.Павлов вбачав у перенапруженні процесів збудження і гальмування або в їх зіткненні. В основу цих уявлень було покладено вчення про типи вищої нервової діяльності. Проте експериментальні моделі, за сучасними поглядами, мають дуже мало спільного з неврозами у людей. Менінгіт - запалення оболонок головного і спинного мозку. Запалення м'якої оболонки називають лептоменінгітом, павутинної-арахноїдитом, твердої - пахименінгітом. Хворобу викликають різноманітні патогенні бактерії, віруси, гриби, найпростіші. Вхідними воротами служить слизова оболонка носоглотки, бронхів, шлунково-кишкового тракту. Із первинного вогнища інфекція розповсюджується лімфогенно або гематогенно в мозкові оболонки. Часто запалення оболонок мозку є результатом контактного переходу інфекції при отитах, мастоїдитах, епітимпанітах. Форми запалення, як правило, зумовлені властивостями збудника. Серозний менінгіт частіше спостерігається при вірусній інфекції, гнійний - при бактеріальній, а хронічний продуктивний менінгіт викликається патогенними грибами і найпростішими. Як окрему форму виділяють геморагічний менінгіт. У зв'язку з гіперпродукцією цереброспінальної рідини, у хворих на менінгіт можуть виникати явища гострої гідроцефалії і набрякання головного мозку з вклиненням його у великий потиличний отвір. Мікроскопічно судини м'якої мозкової оболонки різко повнокровні, субарахноїдальний простір розширений, просякнутий, залежно від форми запалення, серозним, гнійним, фіброзно-гнійним або геморагічним ексудатом. Процес із судинної оболонки може переходити на мозкову тканину з розвитком менінгоенцефаліту. Своєчасно проведене лікування дає сприятливі наслідки. Інколи процес переходить в хронічну форму з прогресуючою гідроцефалією і атрофією речовини мозку. Енцефаліт. Енцефаліт - запалення головного мозку інфекційної або інфекційно-алергічної природи. Ураження білої речовини називають лейкоенцефалітом, сірої - поліоенцефалітом, разом - паненцефалітом, запалення головного мозку і його оболонок - менінгоенцефалітом, головного і спинного мозку - енцефаломієлітом. Первинні енцефаліти викликаються нейротропними вірусами - кліщовим, комариним. Вторинні енцефаліти виникають як

ускладнення низки захворювань: кору, краснухи, епідемічного паротиту, грипу, вітряної віспи, вакцинної (сироваткової енцефаліти), а також при побічній дії лікарських препаратів. Розвиток енцефаліту часто є провідною ланкою патогенезу нейроінфекцій: ботулізму, сказу, поліомієліту, правця, висипного тифу. У патогенезі первинних енцефалітів головну роль відіграє нейротропізм інфекційних збудників, які проникають у мозок гематогенним і лікворним шляхом. Для вторинних енцефалітів характерні інші шляхи ураження мозкової тканини: контактний - отогенний, риногенний, орбітогенний, а також метастатичний - через кровоносні і лімфатичні судини. Макроскопічно при енцефалітах знаходять гіперемію мозкових судин, набряк і набухання речовини мозку, точкові крововиливи. Мікроскопічні зміни залежать від перебігу хвороби. При гострій фірмі переважають циркуляторні порушення, ексудативні явища, запальна мононуклеарна інфільтрація, нейрофагія. Затяжна форма характеризується проліферацією глії і деструкцією нервової системи, хронічна - фібрилярним гліозом, демієлінізацією, атрофією мозку. Застосування сучасних методів лікування дозволяє стабілізувати процес. Але при затяжному і хронічному перебігу зберігаються залишкові явища типу парезів, паралічів, гідроцефалій. Ураження життєва важливих центрів може призвести до смерті.

Тема 48. Підсумковий тестовий контроль

3. Формування професійних вмінь, навичок щодо тем які входять до складу змістового модуля (оволодіння навичками комунікації, клінічного огляду, визначення схеми лікування, проведення лабораторного дослідження тощо) оволодіння навичками:

Тема 46.

1. У жінки 27 років після психотравми різко погіршився зір на ліве око. Окуліст діагностував ретробульбарний неврит лівого зорового нерва. Об'єктивно: різко знижена гострота зору на ліве око, відсутні черевні рефлексі, глибокі рефлексі з кінцівок підвищені, позитивний смБабінськогодвобічно, легка м'язова слабкість у правій нозі знижена вібраційна чутливість на ногах до 5 сек, на руках до 7 сек.

Яке захворювання у пацієнта?

Тема 47.

1. У жінки 35 років на фоні нормальної температури з'явилося двоїння в очах, зниження зору. Через 3 місяці стан погіршився – з'явилася слабкість в кінцівках, почашення сечовипускання, хиткість при ході. В неврологічному статусі: горизонтальний ністагм, диплопія при погляді в сторони, спастичний тетрапарез, відсутність черевних рефлексів, зниження вібраційної чутливості на ногах. На очному дні субатрофія дисків зорових нервів.

Про яке захворювання йде мова?

2. Хворий скаржиться на незручність в лівій руці, оніміння правої стопи, що виникли гостро, одночасно, вперше в житті. На МРТ 4 вогнища розміром 3 - 4 мм в тім'яних долях (один паравентрікулярно) і в стовбурі мозку.

Про яке захворювання їде мова? Що це за осередки ураження?

4. Підбиття підсумків: тестування.

Список рекомендованої літератури (основна, додаткова, електронні інформаційні ресурси):

Рекомендована література

Основна:

1. Атаман О.В. Патофізіологія: Загальна патологія. – Вінниця : Нова книга, 2018. – Т.1. - 584 с.
2. Атаман О.В. Патофізіологія: Патофізіологія органів і систем. – Вінниця : Нова книга, 2019. – Т. 2. – 448 с.
3. Биць Ю.В., Бутенко Г.М., Гоженко А.І. Патофізіологія : підручник /за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталь. – Київ : ВСВ «Медицина», 2015. – 752 с.
4. Зайко М.Н., Биць Ю.В., Кришталь М.В. та ін. Патофізіологія : підручник /за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталь. – Київ : Медицина, 2017. - 736 с.

Додаткова:

1. Атаман О.В. Патологічна фізіологія у запитаннях та відповідях. – Вінниця : Нова книга - 2007. – 512 с.
2. Зайко М.Н., Биць Ю.В., Бутенко Г.М та ін. Патофізіологія : підручник /за ред. М.Н.Зайка, Ю.В.Биця. – К. : Медицина, 2008. – 704 с.
3. Krishtal N.V., Mikhnev V.A., Zayko N.N. et al. Pathophysiology : Textbook / Ed. by N.V. Krishtal, V.A. Mikhnev : Textbook, the 3rd Edition. — Kyiv : AUS Medicine Publishing, 2019. - 656 p.
4. Robbins and Cotran pathologic basis of disease / Ed. by Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster : Textbook, the 9th Edition. – Philadelphia : Elsevier Saunders, 2015. – 1392 p. 952 p.

13. Електронні інформаційні ресурси

1. https://info.odmu.edu.ua/chair/pat_physiology/ - інформаційний ресурс кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології
2. <http://moz.gov.ua> – Міністерство охорони здоров'я України
3. www.who.int – Всесвітня організація охорони здоров'я
4. www.dec.gov.ua/mtd/home/ - Державний експертний центр МОЗ України
5. <http://bma.org.uk> – Британська медична асоціація