

В. В. Підвисоцький

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Факультет фармацевтичний

Кафедра загальної та клінічної патофізіології

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи

Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ



01 вересня 2023 р

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА
ДО ЛЕКЦІЙНИХ ЗАНЯТЬ
З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ**

Факультет фармацевтичний, курс 2

Навчальна дисципліна - «патофізіологія»







Затверджено:

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

Протокол № 1 від 31 серпня 2023 р.

Завідувач кафедри  професор Руслан ВАСТ'ЯНОВ

Розробники:

 проф. Р.С.Васт'янов
 проф. С.Г. Котюжинська
 ас І.О. Остапенко
 доц. В.П. Бабій
 доц. Д.Є. Лапшин
 доц. О.М. Поспелов
 ст. викл. Л.В. Гончарова
 ас В.В. Кірчев
 ас В.М. Сарахан

ЛЕКЦІЙНІ ЗАНЯТТЯ

Лекція № 1

Тема: Вступна лекція. Патологічна фізіологія як фундаментальна та учбова дисципліна . Місце патологічної фізіології у системі медичних знань. Поняття про етіологію та патогенез.

Мета: Сформувати розуміння визначення патофізіології, як фундаментальної науки, визначити предмет та задачі патофізіології; охарактеризувати такі поняття загальної нозології як здоров'я, хвороба, патологічний процес, типовий патологічний процес, патологічна реакція, патологічний стан, етіологія, патогенез; окреслити основні поняття етіології: причинні фактори, фактори ризику, умови виникнення та розвитку хвороби; визначити сутність патологічних, адаптативних, місцевих, загальних, специфічних і неспецифічних механізмів.

Основні поняття: Патофізіологія, Нозологія, Здоров'я, Патологічна реакція, Патологічний процес, Патологічний стан, Типові патологічні процеси, Загальна етіологія, Пошкодження клітин, типи пошкодження.

План і організаційна структура лекції:

Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

«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.

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

приспосувальні 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. Анатоми-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.

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.

Основні наукові напрямки загальної етіології:

Монокаузалізм - це перебіг патології, яка визнає абсолютне верховенство причини у виникненні хвороби, і стверджує, що у хвороби є тільки одна єдина причина.

Кондиціоналізм - це напрямок, який не визнає визначальну роль причини у виникненні хвороби. Представники даного напрямку вважають, що хвороба виникає як наслідок впливу багатьох рівнозначних умов.

Конституціоналізм. Представники цієї течії стверджують, що вирішальне значення у виникненні хвороби належить не патогенним факторам зовнішнього середовища, а самому організму, зокрема, його спадковості і конституції.

Психосоматичний напрямок. Представники цього напрямку вважають, що в основі розвитку більшості хвороб лежать порушення психічної сфери людини.

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.

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

Питання для самоконтролю:

1. Загальна організація курсу патофізіології
2. Визначення патологічної фізіології (патофізіології) як предмету.
3. Становлення патофізіології як самостійної науки

4. Цілі та завдання нашого предмету
5. Загальні відомості про патогенні фактори (ендогенні та екзогенні)
6. Типи клітинних реакцій (клітинної відповіді) на пошкодження та розвиток патології.

Лекція № 2

Тема: Типові реакції клітин на пошкодження. Причини, які викликають пошкодження клітин, їх загальні механізми.

Мета: Дати визначення типовим видам, механізмам та посередникам пошкодження клітин, причинам виникнення та методам експериментального моделювання; відокремити основні ланки в патогенезі пошкодження клітини, як власне патологічні, так й компенсаторно-адаптивні; визначити місце типових видів пошкодження клітини, їх етіопатогенезу в розвитку захворювання.

Основні поняття: Пошкодження клітин, типи пошкодження.

План і організаційна структура лекції:

Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

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
- б) 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.

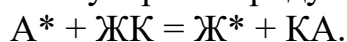
Пероксидним окислюванням ліпідів називається вільнорадикальне окислювання ненасичених жирних кислот, які входять до складу фосфоліпідів клітинних мембран.

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.

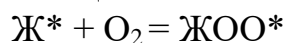
Серед них найбільше значення мають:

- 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.

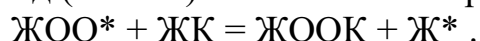
Один із таких первинних вільних радикалів (A^*) взаємодіє з молекулою ненасиченої жирної кислоти (ЖК), в результаті чого утворюється вільний радикал цієї кислоти (Ж^*) і молекулярний продукт реакції (КА):



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 гідрпероксид (ЖООК) і новий вільний радикал (Ж^*):

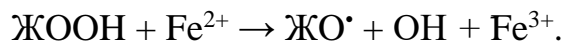


Слід зазначити 2 важливі особливості ПОЛ:

□ 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 ($\text{HO}_2\cdot$):

Б) Глутатіонова, яка включає: глутатіон (Г), глутатіонпероксидазу (ГП), глутатіонредуктазу (ГР), НАДФ•Н₂. Інактивує і руйнує гідропероксиди ліпідів.

2) Неферментні антиоксиданти:

А) "Справжні" антиоксиданти, включають в себе: токофероли, убіхінони, нафтохінони, 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 Е і С (тому треба їсти волоські горіхи - багато вітаміну Е, квашену капусту - багато вітаміну С),

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.

Активация мембранных фосфолипаз. У патогенезі ушкодження клітини важливе значення має надмірна активация 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 - е й к о з а н о ї д и, 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 Са 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) Порушене 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 бішару 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 дифузії іонів крізь мембрану шляхом утворення комплексів іона і іонофора. В процесі активації ПОЛ особливо з'являються іонофори відносно іонів Са і Н, 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 фосфорювання.

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-, Ca-насосів; Na-Ca-, 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 Ca-каналів і ін.

Лекція № 3

Тема: Запалення. Стадії запалення , первинна та вторинна альтерація .

Медіатори запалення , їх класифікація . Зміни кровообігу у вогнищі запалення , значення запалення для організму

Мета У патогенезі запалення важливе значення мають процеси первинної та вторинної альтерації, тобто ушкодження тканин унаслідок дії флогогенного агента і тих факторів, що вивільняються із ушкоджених клітин. Основними проявами альтерації є метаболічні та фізико-хімічні порушення у вогнищі запалення. Знання цих змін і причин їхнього виникнення є необхідною умовою формування цілісного уявлення про патогенез запального процесу і розуміння механізмів розвитку кардинальних ознак запалення.

Ознайомити здобувачів з судинними явищами у вогнищі запалення (порушеннями мікроциркуляції, ексудації і еміграції лейкоцитів), показати реакції судин мікроциркуляторного русла, зміни проникності судин стінок мікросудин; ознайомити здобувачів з явищами еміграції лейкоцитів, його механізмами, факторами хемотаксису, явищами цитопемсису; охарактеризувати явище фагоцитозу, "респіраторного вибуху", видами фагоцитозу, стадіями і механізмами.

Ознайомити здобувачів з внеском вчених (І.І. Мечникова, О.М. Чернуха, М.О. Ясиновського) у розвиток та детальне вивчення змін мікроциркуляції у зоні запалення, явищами еміграції лейкоцитів і їх основною функцією - фагоцитозом; на прикладі стадійності розвитку запального процесу у вогнищі показати значні компенсаторні можливості організму у відповідь на фактори зовнішнього середовища; в той же час показати взаємозв'язок організма і навколишнього середовища, яке його оточує.

- 1. Основні поняття:** Запалення, Альтерація, Ексудація, **Проліферація**, еміграція лейкоцитів, **Медіатори запалення**, рефлекторний спазм, артеріальна гіперемія, венозна гіперемія, стаз,

План і організаційна структура лекції:

Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ЗАПАЛЕННЯ

Запалення - це типовий патологічний процес, який виникає при ушкодженні тканин і характеризується порушенням кровообігу, зміною крові та сполучної тканини у вигляді альтерації, ексудації і проліферації. На цей, переважно місцевий, процес тією чи іншою мірою реагує весь організм, і передусім такі системи, як імунна, ендокринна та нервова.

Виткнувши на ранніх стадіях еволюції, цей процес поступово змінював свій характер, ускладнювався, однак у ньому завжди можна було виявити дві сторони. Одна - це ушкодження із загрозою для органа і навіть для всього організму, друга - стимуляція захистних механізмів, які допомагають організму в боротьбі за виживання. Отже, запалення в історії тваринного світу сформувалося як двоєдиний процес, у якому є і завжди дають елементи захисту й елементи ушкодження, що потребують втручання лікаря.

Основні ознаки запалення. Запалення було відоме лікарям завжди. Опис його ознак можна знати в давніх книгах. Цельс і Гален звели всю різноманітність цих ознак до п'яти кардинальних: tumor, rubor, calor, dolor, functio laesa. Хоча з часів Цельса і Галена минули століття, однак учені й сьогодні зайняті тим, щоб глибше зрозуміти, як і чому на місці запалення виникає припухлість, як механізми почервоніння і жару, чому виникає біль і як, врешті-решт, порушується функція запалення органа.

ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНЕ ВІДТВОРЕННЯ ЗАПАЛЕННЯ

Запалення є важливою проблемою і предметом вивчення всіх галузей медицини. Відмінність полягає лише в методах дослідження. Наприклад, лікар-терапевт спостерігає перебіг запалення легень (пневмонія) біля ліжка хворого, патологоанатом - при розтині трупа, в патофізіолог - в експерименті на тваринах. Учень Вірхова Конгейм (1867) уперше вивчив в експерименті на жабі кровообіг у брижі при запаленні, встановивши при цьому всі стадії його від гіперемії до стазу. Конгейм також описав процес еміграції лейкоцитів крізь судинну стінку. Експериментальну модель його широко використовують і нині на практичних заняттях зі студентами (дослід Конгейма) та в наукових дослідженнях. У вивченні запалення особливу роль відіграли експерименти І.І.Мечнікова. Він розглядав запалення з еволюційних позицій. І.І.Мечников був першим, хто вивчив запалення у філогенезі, тобто у тварин, які стоять на різних ступенях еволюційного розвитку. На прозорій личинці морської зірки, представникові безхрибетних, він відкрив явище фатоцитозу і відав йому основну роль у динаміці запалення. На основі цих спостережень була побудована теорія запалення, яка увійшла в науку під назвою порівняльно-патологічної, або еволюційної. Згодом патологи стали широко використовувати еволюційний принцип в експериментальному моделюванні, виходячи з того, що патологічні явища у нижчих тварин, представляючи умови найпростіші і первісні, відкривають шлях для розуміння складних патологічних процесів (І.І.Мечников, 1892).

Сьогодні виділено багато біологічно активних речовин - медіаторів запалення і детально вивчено їх механізм дії.

За допомогою електронної мікроскопії, ультрацентрифугування та інших методів добуто відомості про біологічні мембрани, що сприяло розкриттю механізму

запального набряку, проходження лейкоцитів крізь судинну стінку, скупчення їх в осередку запалення тощо.

Експеримент важливий ще й тим, що за його допомогою були детально вивчені і впроваджені в клініку багато які протизапальні засоби.

ЕТИОЛОГІЯ

Будь-який ушкоджувальний агент, який за силою і тривалістю дії переважає адаптаційні можливості тканини, може спричинити запалення. Всі флогогенні фактори прийнято поділяти на зовнішні (екзогенні) і внутрішні (ендогенні). До зовнішніх належать мікроорганізми (бактерії, віруси, гриби); тваринні організми (найпростіші, черви, комахи); хімічні речовини (кислоти, луги); механічні (сторонні тіла, тиск, резерв) і термічні (холод, теплота) впливи, іонізуюче та ультрафіолетове випромінювання.

До внутрішніх факторів належать ті, що виникають у самому організмі внаслідок іншого захворювання. Наприклад, запалення може виникнути як реакція на пухлину, жовчні або сечові камені, тромб, що утворився в судинах. Причиною запалення можуть стати комплекси антиген - антитіло, якщо вони фіксуються в якомусь організмі.

СТАДІЇ ЗАПАЛЕННЯ

У класичній патології прийнято поділяти запалення на три стадії:

1) алтерації, 2) ексудації, 3) проліферації. Цей поділ зберігається і нині. Однак нові факти показали, що названі стадії неоднорідні, в кожній з них є різні і за часом, і за змістом фази, або підстадії. У зв'язку з цим виникла потреба виділити в першу і третю стадії запалення підстадії А і Б.

I. Стадія альтерації: А. Первинна альтерація. Б. Вторинна альтерація

II. Стадія ексудації з еміграцією.

III. Стадія проліферації і репарації: А. Проліферація. Б. Завершення запалення.

ПАТОГЕНЕЗ

Серед багатьох факторів запалення можна виділити кілька основних, які визначають початок процесу, його розвиток і кінець: 1) ушкодження внаслідок дії запального агента (первинна альтерація); 2) викид з клітин і утворення біологічно активних речовин - медіаторів запалення, звільнення і активація лізосомних ферментів, вплив їх на біологічні макромолекули (вторинна альтерація); 3) порушення мікроциркуляції, підвищення проникності стінки судин, ексудація; 4) розмноження клітин (проліферація); 5) відновлення в осередку запалення. Стадія I. Первинна альтерація. Запалення завжди починається з ушкодження тканин. Після впливу пошкоджуючого фактору в клітинах виникають структурні, а також метаболічні зміни, характер яких залежить від сили ушкодження, від клітин (ступеня зрілості) тощо. Одні клітини гниють, другі залишаються життєздатними, треті навіть активуються. Останні відіграють особливу роль на наступних етапах запалення. Вторинна альтерація. Якщо первинна альтерація є результатом безпосередньої дії запального агенту, то вторинна не залежить від нього і може тривати навіть тоді, коли цього агенту, вже немає (наприклад при іонізуючому випромінюванні). Причинний фактор є ініціатором процесу, а далі запалення перебігає за законами, які властиві для тканин, органу, організму в цілому.

Дія запального агенту позначається насамперед на клітинних мембранах, у тому числі й на лізосомах. Це має важливі наслідки. Ферменти, що є в лізосомах, неактивні. При ушкодженні лізосом ферменти активуються і посилюють дію запального агенту. Можна сказати, що первинна альтерація - це ушкодження, завдане зі сторони, вторинна альтерація - це самопошкодження.

Слід зазначити. Що вторинна альтерація несе в собі не лише пошкодження і руйнування. Деякі клітини справді гинуть, а інші не тільки виживають, а й починають виробляти біологічно активні речовини, залучаючи в процес запалення нові клітини як у зоні запалення, так і поза нею.

МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ

Медіатори запалення - це біологічно активні речовини, які синтезуються в клітинах або в рідинах організму і справляють непосредній вплив на запальний процес. Про клітинні медіатори йшлося вище. Гуморальні медіатори запалення синтезуються в плазмі крові і тканинній рідині внаслідок дії первинних ферментів. Основною причиною поява (або збільшення кількості) цих речовин є альтерація. Саме внаслідок ушкодження клітин вивільняються та активуються лізосомні ферменти, які, в свою чергу, активують інші ферменти, в тому числі й ті, що містяться в плазмі крові, внаслідок чого виникають біохімічні реакції. Спочатку вони мають хаотичний характер («пожежа обміну»), а продукти розщеплення не мають фізіологічного значення і нерідко є токсичними, однак поступово у цьому процесі виявляється певний біологічний сенс. Протеолітичні ферменти розщепляють білки не до кінця (обмежений протеоліз), внаслідок чого утворюються специфічні речовини, які зумовлюють певний патофізіологічний ефект. Виявилось, що одні з них впливають переважно на судини, підвищуючи проникність їхньої стінки, другі - на міграцію лейкоцитів, треті - на розмноження клітин. Першим, хто побачив у запаленні певний «порядок», закономірність, був В.Менікен. У запальному ексудаті він виявив і відрізняв хімічні речовини і порівняв з ними деякі складові запалення: гіперемію лейкоцитоз, хемотаксис. Відтоді у фактичному матеріалі багато, що змінилося однак напрям (хімія запалення) залишився як досить плідотворний. Гістамін міститься у гранулах тканинних базофілів у комплексі з гепарином і хімазою в неактивній формі. У вільному стані він спричиняє розширення дрібних судин (капілярів, венул), збільшуючи проникність їхньої стінки. У малих дозах гістамін розширяє артеріоли, у великих - звужує венули. Викид гістаміну відбувається разом з викидом усіх або частини гранул тканинних базофілів при дегрануляції їх. Цьому може сприяти вплив теплоти, іонізуючого та ультрафіолетового випромінювання, розчинів солей, кислот, білків, синтетичних полімерів і мономерів, поверхнево-активних речовин. Дегрануляція завжди спостерігається під час імунних реакцій, тобто при взаємодії антигену з антитілом на поверхні тканинних базофілів. Другим клітинним медіатором є серотонін. У людини він міститься в тромбоцитах, хромафінних клітинах слизової оболонки кишок, а також у деяких нервових структурах. Виділений при руйнуванні клітин серотонін спричиняє підвищення проникності стінки судин. Тканинні базофіли виробляють також гепарин, роль якого при запаленні полягає в тому, що він перешкоджує утворенню фібрину на внутрішній оболонці капілярів, також спричиняючи підвищення проникності їхньої стінки.

Лімфокіни - речовини білкової природи, що утворюється в лімфоцитах і також належить до медіаторів запалення. Описано більше десяти різних лімфокінів. При запаленні найбільше значення мають три з них: фактор, який пригнічує міграцію макрофагів; фактор, що активує мікрофаги; фактор хемотаксису. У клітині крові (лейкоцитах, тромбоцитах та ін.) утворюється ще одна група речовин, які відіграють важливу роль у динаміці запалення. Це простагландини. Джерелом утворення їх є фосфоліпіди клітинних мембран. Порушення суворо впорядкованої структури фосфоліпідів у мембрані робить їх доступними для дії фосфоліпази А₂, внаслідок чого відщеплюється арахідонова кислота. З неї починається каскад хімічних, реакцій, які відбуваються у двох, напрямках. Якщо на арахідонову кислот діє фермент циклооксигеназа, то в результаті утворюються простагландини (ПГЕ₂ ШТ₂, ПГ₀₂) або простациклін (ПГ₁₂), а коли виявляє свою активність передусім ліпоксигеназа, то утворюються лейкотрієни. Подальше перетворення простагландинів відбувається під впливом тромбоксансинтетази, внаслідок чого утворюється тромбоксан. А₂. Останній спричиняє звуження судин, агрегацію тромбоцитів, тромбоз, набряк, біль. Другий шлях біосинтезу простагландинів полягає в тому, що під впливом простациклінеінтетази утворюється простациклін (ПГ₁₂). Цей процес здійснюється в ендотеліоцитах, де міститься зазначений фермент. Дія простацикліну протилежна дії тромбоксану: він розширює судини і пригнічує агрегацію тромбоцитів. Отже, арахідонова кислота дає початок двом речовинам з протилежною дією, причому вибір одного із шляхів біосинтезу, очевидно, пов'язаний із станом ендотелію. У неушкоджених ендотеліальних клітинах, містяться достатньо простациклінсинтетази і весь ПГ₁₂ перетворюється на простациклін. Якщо ендотелій ушкоджений, то цього ферменту не вистачатиме, і тому частина простагландинів перетворюється на тромбоксан А₂. Арахідоновий каскад викликає інтерес ще й тому, що в ході його утворюються вільні радикали, які можуть ушкоджувати клітинні мембрани, в тому числі й лізосом.

Арахідонова кислота може стати джерелом ще однієї групи речовин, які відіграють важливу роль у запаленні. Це лейкотрієни. Вони утворюються в лейкоцитах під впливом ключового ферменту - ліпооксигенази. Лейкотрієни виявляють хемотаксичну й хемокінетичну (нецілеспрямований рух) дію, підвищують проникність стінки судин, спричиняють скорочення непосмугованих м'язових волокон, індукують утворення тромбоксанів. До медіаторів запалення належать також циклічні нуклеотиди, які правильніше було б назвати не медіаторами, а модуляторами, оскільки вони не створюють повної картини запалення, а можуть лише тією чи іншою мірою перетворювати його. Циклічні нуклеотиди зумовлюють ефект інших медіаторів, виділення клітини лізосомних ферментів тощо. Виявлено протилежно спрямовану дію цАМФ і цГМФ. Так, перший пригнічує виділення гістаміну і лізосомних ферментів, а другий навпаки, сприяє йому. З гуморальних медіаторів запалення найбільше значення мають шини - група вазоактивних поліпептидів, що утворюються внаслідок каскаду біохімічних реакцій, які починаються з активації фактору Хагемана. Зіткнення з ушкодженою поверхнею або зміна внутрішнього середовища (температури, рН) призводять до того, що цей фактор стає активним і діє на прекалікреїн, який міститься в плазмі крові, перетворюючи його на калікреїн. Останній, у свою чергу, діє на а₂-глобуліни, відщеплюючи від них поліпептидний

ланцюг, який складається з 9 (брадикінін) або 10 (калідин) амінокислотних залишків. Кініни плазми крові безпосередньо впливають на тонус і проникність стінки капілярів. Крім того, вони викликають типові для запалення свербіння і біль. Медіатори калікреїн - кінінової системи при запаленні впливають на реологічні властивості крові, тобто на її здатність перебувати в рідкому й текучому стані. Активний фактор Хагемана ініціює процеси кініноутворення, гемокоагуляції та фібринолізу й утворення тромбів у зоні запалення певним чином пов'язанні із станом калікреїн-кінінової системи.

Третім гуморальним медіатором запалення є комплемент. Відомо, що комплемент є важливим захисним фактором організму, однак разом з тим він може спричинювати ушкодження власних тканин, що відбуваються при запаленні, особливо імунному. Це пояснюється тим, що серед дев'яти компонентів комплексу три мають найближче відношення до запального процесу. Так, компонент C5 має властивість фіксуватися на сенсibiliзованих і несенсибилизуваних антитілами клітинах і руйнувати їхні мембрани. Компоненти C3a і C5a, а також - тримолекулярний комплекс C567 зумовлюють хомотаксис лейкоцитів. Нарешті, клітини, навантажені компонентами C3b, стають об'єктом активного фагоцитозу. Стадія II. Запалення характеризується порушенням місцевого крово- і лімфообігу, передусім мікроциркуляції.

Мікроциркуляцією прийнято називати рух крові в термінальному судинному руслі (в артеріолах, метартеріолах, капілярах і венулах), а також транспорт різних речовин крізь стінку цих судин.

Венозна гіперемія пояснюється дією кількох факторів, які можна поділити на три групи: фактори крові, судинної стінки, оточуючих тканин. До факторів крові належать крайове розміщення лейкоцитів, набухання еритроцитів, вихід рідкої частини крові у запалену тканину та згущення крові, утворення тромбів внаслідок активації фактора Хагемана, зменшення вмісту гепарину. Вплив факторів судинної стінки на венозну гіперемію виявляється у набуханні ендотелію, внаслідок чого просвіт дрібних судин ще більше зменшується. Змінені венули втрачають еластичність і стають більш податливими до стиснення інфільтратом . І нарешті, прояв тканинного фактора полягає в тому, що набрякла тканина, стискаючи вени й лімфатичні судини, сприяє розвитку венозної гіперемії.

З розвитком предстатичного стану спостерігається маятникоподібний рух крові - під час систоли вона рухається від артерій до вен, під час діастоли - в протилежному напрямі. Нарешті, рух крові може повністю припинитись, і розвивається стаз.

Наслідком стазу можуть бути необоротні зміни клітин крові і тканин.

Однією з характерних ознак запалення є ексудація та міграція лейкоцитів.

Ексудація - це вихід рідкої частини крові, електролітів, білків і клітин із судин у тканини. Вихід лейкоцитів (еміграція) займає у цьому процесі особливе місце.

Рідна (ексудат), яка виходить із судин, просочує запалену тканину або зосереджується в порожнині, наприклад у перикардіальній, у передній камері ока та ін. Основною причиною ексудації є підвищення проникності гістогематичного бар'єра, тобто стінки судин, насамперед капілярів і венул. Дослідження показали, що вихід води й розчинених у ній речовин відбувається у місяцях контакту ендотиліальних клітин. Щілини між ними можуть збільшуватися при розширенні

судин, а також, як гадають, при скороченні контрактильних структур і заокругленні ендотеліальних клітин.

Транспорт рідини в тканини залежать від фізико-хімічних змін, що відбуваються по обидва боки судинної стінки. Внаслідок виходу білка його стає дедалі більше поза судинами, що спричиняє підвищення онкотичного тиску. При цьому відбувається розщеплення білкових та інших великих молекул на дрібніші. Гіперонкія і гіперосмія створюють течію рідини в запалену тканину. Цьому сприяє і підвищення внутрішньо судинного гідростатичного тиску у зв'язку із змінами кровообігу в осередку запалення. Ексудат відрізняється від трансудату тим, що містить більше білків (понад 2%). Якщо проникність стінки судин порушена незначно то в ексудат, як правило, проникають альбуміни і глобуліни. При значному порушенні проникності з плазми в тканину виходить білок з великою молекулярною масою (фібриноген). Під час первинної, а потім і вторинної альтерації проникність судинної стінки збільшується настільки, що крізь неї починають проникати не лише білки, а й клітини. Цьому сприяє те, що при венозній гіперемії лейкоцити розміщуються уздовж внутрішньої оболонки дрібних судин, більш або менш міцно прикріплюючись до ендотелію (феномен крайового стояння лейкоцитів). Прикріплення лейкоцитів до судинної стінки пояснюється тим, що її внутрішня оболонка у разі запалення покривається пластівчастим шаром, до складу якого входять фібрин, глікозаміноглікани, глікопротеїди, тощо. На електронограмах цей шар має вигляд бахроми.

Еміграція - це вихід лейкоцитів з просвіту судин крізь судину стінки в оточуючу тканину. Цей процес відбувається і в нормі, однак у разі запалення набуває значно більших масштабів. Суть еміграції полягає в тому, що в осередку запалення накопичилась достатня кількість клітин; які відіграють роль у розвитку запалення. Механізм еміграції вивчено досить добре. За допомогою мікроскопа на живому об'єкті встановлено, що лейкоцит пропускає між двома ендотеліальними клітинами свої псевдоподії, а потім і все тіло. На електронограмах видно, що лейкоцити виходять за межі судини у місцях стикання ендотеліальних клітин. Це пояснюється тим, що ендотеліоцити при цьому заокруглюються, збільшуючи проміжки між собою. Після виходу лейкоцитів контакти відновлюються. Деякі автори припускають, що є і другий шлях еміграції лейкоцитів - трансцелюлярний, тобто крізь цитоплазму ендотеліальних клітин. Однак останнім часом існування цього шляху принаймні в нормі, подається сумніву.

Після проникнення крізь шари ендотелію лейкоцит має подолати ще одну і, очевидно, більш значну перепону, а саме - базальну мембрану. Вона має товщину 40-60 нм і складається з калагенових волокон та гомогенної речовини, багатой на глікозаміноглікани. Проходячи крізь базальну мембрану поліморфноядерний лейкоцит атакує її своїми ферментами (еластаза, колагеназа, гіалуронідаза). Вони впливають на молекулярну структуру базальної мембрани, збільшуючи її проникність. Крім ферментів, певну роль відіграють і катіонні білки, що містяться в нейтрофільних гранулоцитах. Ці білки впливають на колоїдну речовину мембрани, тимчасово переводячи її з гелю в золь і тим самим збільшуючи її проникність для клітини.

В еміграції лейкоцитів в осередок запалення спостерігається певна послідовність: спочатку емігрують нейтрофільні гранулоцити, потім моноцити і, нарешті, лімфоцити.

Клітинний склад ексудату значною мірою залежить від етіологічного фактора запалення. Якщо, наприклад запалення зумовлене гноєтворними бактеріями (стафілококами, стрептококами), в ексудаті переважають нейтрофільні гранулоцити, а коли воно пербігає на імунній основі (алергія) або зумовлене паразитами (гельмінтами), - еозинофільні гранулоцити, у разі хронічного запалення (туберкульоз, сифіліс) - мононуклеари (лімфоцити, моноцити).

В осередку запалення відбувається активний рух лейкоцитів до хімічних подразників, якими можуть бути продукти протеолізу тканин. Це явище описав І.І.Мечников і назвав його хемотаксисом. Хемотаксис має значення на всіх етапах еміграції лейкоцитів, особливо під час руху в навколо судинному просторі і в тканині, в якій немає судин (рогівка). Якщо запалення зумовлене інфекційним агентом, то для хемотаксису велике значення мають продукти життєдіяльності мікроорганізмів, а також речовини, які утворюються внаслідок взаємодії антигену й антитіла.

У хемотаксисі лейкоцитів великого значення надають системі комплементу, насамперед компонентом С3 і С5. Лейкотоксично активні продукти комплементу С3 і С5 можуть утворюватись під впливом різних ферментів: трипсину, тромбіну, плазміну. Процес еміграції може не тільки стимулюватись, а й пригнічуватись.

Інгібітори хемотаксису виробляються лімфоцитами, які активовані антигеном.

Рухомість лейкоцитів зменшуватиметься, якщо на них вплинути такими інгібіторами обміну, як колхіцин, пуроміцин, актиноміцин В, алкоголь.

У механізмі руху лейкоцитів мають значення деякі фізико-хімічні фактори, наприклад зниження поверхневого натягу і випинання цитоплазми у бік подразника. Позитивно заряджені макромолекули можуть зменшувати негативний заряд лейкоцитів і спричиняти електростатичну нестійкість їхніх мембран. Це може призвести до руху макромолекул (за тином вкорочення - подовження) як у цитолемі, так і в цитоплазмі.

Залежно від характеру домінуючого місцевого процесу (альтерація, ексудація або проліферація) розрізняють три види запалення.

При альтеративному запаленні переважають ушкодження, дистрофія, некроз. Воно спостерігається переважно в паренхіматозних органах у разі інфекційних захворювань, які перебігають з вираженою інтоксикацією (казиозний розпад надниркових залоз або легень у хворих на туберкульоз). Ексудативне запалення характеризується значним порушенням кровообігу з явищами ексудації та еміграції лейкоцитів. За характером ексудату розрізняють серозне, гнійне, геморагічне, фібринозне, змішане запалення. Якщо запалення охоплює слизову оболонку, наприклад, дихальних шляхів або травного каналу і ексудат містить багато слизу, це свідчить про катаральне запалення. Проліферативне, або продуктивне, запалення характеризується переважним розмноженням клітин гематогенного й гістіогенного походження. У запальній зоні виникають клітинні інфільтрати, які залежно від характеру накопичених клітин поділяють на кругло клітинні (лімфоцити, гістіоцити), плазмоклітинні, еозинофільноклітинні, епітеліоїдноклітинні, макрофагальні. Під час запалення клітини із закінченим циклом розвитку (зрілі) гинуть, а мезенхімні клітини

зазнають трансформації і диференціації, внаслідок чого утворюється нова сполучна тканина. Орган або частина його пронизується сполучнотканинними тяжами. На пізніх стадіях запалення це може призвести до цирозу.

ЗНАЧЕННЯ ЗАПАЛЕННЯ ДЛЯ ОРГАНІЗМУ

Процес запалення, як і будь-який патологічний процес, за своєю суттю суперечливий. У ньому поєднується і мобілізація захисних сил організму, і ушкодження (полом).

Виникнувши у філогенезі як явище пристосувальне, запалення зберегло цю властивість і у вищих тварин. Організм захищається від впливу чужорідних і шкідливих для нього факторів відмежуванням запального осередку від усього організму. Це запобігає поширенню і генералізації запального процесу, зосереджуючи боротьбу зі шкідливим агентом в одному місці. Запальний осередок не тільки фіксує все, що міститься в ньому, а й поглинає токсичні речовини, які циркулюють у крові. Це пояснюється тим, що навколо осередку формується своєрідний бар'єр з односторонньою проникністю. Спочатку він створюється внаслідок закупорки відвідних лімфатичних і кровоносних судин і за рахунок блокади позасудинного тканинного транспорту. Надалі цей бар'єр формується за рахунок розмноження сполучнотканинних клітин на межі між нормальною і ураженою тканинами. Захисна роль запального бар'єра наочно демонструється в експерименті зі стрихніном, смертельна доза якого, введена в запальний осередок, не спричиняє загибелі тварин.

В осередку запалення створюються несприятливі умови для мікроорганізмів. В цьому головну роль відіграють фагоцити і специфічні антитіла, а також ферменти і основні білки. Цілюща сторона запалення особливо чітко виявляється у стадії проліферації і регенерації.

Проте все викладене вище відображає лише одну (позитивну) сторону запалення. Друга, протилежна, полягає в тому, що запалення завжди несе в собі елемент руйнування. Боротьба з «агресором» у зоні, запалення неминує поєднується із загибеллю власних клітин. У деяких випадках починає переважати альтерація, що призводить до загибелі тканини або навіть цілого органа. Ексудація може призвести до розладу живлення тканини, ферментативного розплавлення її, гіпоксії та загальної інтоксикації.

Уявлення про запалення як про патологічний процес, у якому захисне і власне патологічне перебувають у єдності і боротьбі, дає лікареві керівництво до дії.

Лекція № 4

Тема: Патофізіологія теплового обміну . Гіпо- та гіпертермія. Лихоманка: етіологія та патогенез, стадії.

Мета Ознайомити здобувачів з механізмами терморегуляції, роботою центру—I-II рівень.

- здобувач повинен вміти розрізняти стадії компенсації і декомпенсації перегрівання і переохолодження -III рівень.
- Знати стадії гарячки та їх характеристику - III рівень.
- Надати здобувачам вміння відтворити в досліді модель гарячки III - IV рівень.

2. **Основні поняття:** **ГАРЯЧКА, Стадії лихоманки,** температурна крива, Патогенез, пірогени.

3. **План і організаційна структура лекції:**

Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ГАРЯЧКА

Гарячка є типовим патофізіологічним процесом, який виявляється підвищенням температури тіла у відповідь на дію пірогенних факторів. В еволюції гарячка виникла як реакція організму на інфекцію, і тому поряд з жаром тут спостерігаються й інші ознаки, характерні для інфекційного процесу. Інтоксикація і самоперегрівання створюють складну картину, в якій явища ушкодження і захисту поєднуються.

У нормі терморегуляція відбувається рефлекторно. На периферії (шкіра, внутрішні органи) є холодіві й теплові рецептори, які сприймають температурні коливання зовнішнього і внутрішнього середовища і з яких надходить інформація в центр терморегуляції, розміщеній у гіпоталамусі. Нейрони, що містяться тут, самі чутливі як до тепла, так і до холоду. Інтеграція температурних сигналів і температури самого гіпоталамуса формує ефекторні імпульси, які визначають рівень обміну речовини, інтенсивність периферичного кровообігу, дрижання, задишку. Гарячка починається з того, що змінюється цей рефлекторний механізм і температура встановлюється на другому, вищому рівні.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ГАРЯЧКИ.

Здатність регулювати сталість температури тіла у філогенезі виникла досить пізно: у тварин з добре розвиненим головним мозком. Отже, гарячка може виникати тільки у вищих гомойотермних тварин. Вона чітко виявляється у приматів і особливо в людини. Тварини, які не мають стійкої гомойотермії, на дію патогенних факторів відповідають лише слабкою і нетиповою гарячковою реакцією.

В онтогенезі того чи іншого виду тварин здатність відповідати гарячковою реакцією формується по-різному залежно від ступеня розвитку центральної нервової системи до моменту народження. Тварини, які народжуються зрілими (копитні, гвінейські свинки, деякі види птахів), мають здатність утримувати на постійному рівні температуру ТІЛА вже з перших годин самотійного життя.

Новонароджені в людей, щурів не відразу набувають цієї здатності, терморегуляція розвивається у них поступово. Недоношені діти не мають гомойотермії і реагують на температуру зовнішнього середовища, як пойкилотермії, легко перегріваються й охолоджуються. Новонароджені щенята й кроленята у перші два місяці життя реагують слабкою й атиповою гарячкою. У дітей віком 3-4 місяці пневмонія перебігає при субфебрильній температурі тіла або взагалі без підвищення температури. Відсутність гарячки в дітей раннього віку пояснюється насамперед тим, що в них ще не дозріла фізична терморегуляція, тобто здатність швидко й ефективно обмежувати тепловіддачу. Гарячка у них не виникає і при підвищеному теплоутворенні, оскільки ще не виробилась судинозвужувальна реакція шкіри.

ЕТІОЛОГІЯ.

Розрізняють інфекційні й неінфекційні причини гарячки. В процесі еволюційного розвитку гарячкова реакція складалася насамперед як відповідь на проникнення в організм мікроорганізмів та їх токсинів. Водночас відомо, що вона може виникнути і при потраплянні в організм речовин, які не мають відношення до інфекції, наприклад при переливанні крові, введенні білків і ліпідів з метою парентерального харчування.

Пірогенні речовини. Пірогенними (жаронесучими) речовинами називаються речовини, які, потрапляючи в організм зовні або утворюючись всередині нього, спричиняють гарячку. За походженням пірогенні речовини поділяють на екзогенні (бактеріальні, небактеріальні) й ендогенні (лейкоцитарні), а за механізмом дії — на первинні (індукторні) і вторинні (справжні). Первинні пірогени, проникаючи в організм, ще не спричиняють гарячку, а лише ініціюють цей процес, пробуджуючи власні клітини до утворення білкових речовин (вторинні пірогени), які, в свою чергу, діють на механізми терморегуляції і призводять до гарячки. Отже, первинні пірогени — це фактори етіологічні, а вторинні — патогенетичні.

Первинні пірогени проникають в організм разом з інфекційними агентами і є не чим іншим, як бактеріальними токсинами. Найкраще відносно цього вивчено ендотоксини грамнегативних бактерій. Встановлено, що вони є ліпополісахарідами — складними біополімерами, в яких розрізняють три частини: дві полісахаридні й одну ліпідну. Здатність спричинювати інтоксикацію й гарячку має остання (ліпоїд А). Вивчення пірогенних властивостей ендотоксину показало, що вже в кількості 0,0001 мкг га 1 кг маси тіла він може зумовити гарячку у кроля. Людина, а з тварин — собака й кінь приблизно однаково чутливі до пірогенної дії ендотоксину.

Інтерес до ендотоксину зріс, коли було помічено, що під його впливом у тварин і людини поліпшується перебіг багатьох захворювань, у тому числі пухлин, сифілісу мозку та ін. У зв'язку з цим пірогени стали застосовувати в клініці. Трудність, однак, полягала в тому, що такі пірогени разом з гарячкою давали і явища інтоксикацій у вигляді геморагічного шоку, тромбозу, уражень шкіри за типом феномена Шварцмана тощо. Тому відпрацьовувалась така технологія

добування пірогену, щоб зберегти його лікувальну дію і водночас усунути токсичну. Врешті-решт це вдалося зробити, однак тільки частково.

Вихідним матеріалом для добування пірогенів з лікувальними властивостями стали грамнегативні бактерії. Вітчизняний препарат пірогенал вироблений з *Pseudomonas earuginosa*, швейцарський пірексаль — з *Salmonella abortus equi*. Для того щоб спричинити гарячку у людини, потрібно ввести близько 1 мкг пірогеналу на 1 кг маси тіла. Підвищення температури виникає через 40-90 хв після парентерального введення і триває 6-9 год.

Останнім часом пірогени добуто синтетичним способом. При цьому було встановлено, що біологічна активність речовини визначається ліпідною частиною макромолекули (ліпоїдом).

Первинні пірогени можуть утворюватися в самому організмі, незалежно від бактерій (гарячка при переломі кісток, інфаркті міокарда, при переливанні крові). Ці речовини утворюються внаслідок ушкодження або руйнування власних тканин і впливають на організм подібно до первинних екзогенних, тобто бактеріальних, пірогенів.

ПАТОГЕНЕЗ.

Патогенез гарячки починається з того, що під впливом первинних пірогенів утворюються вторинні. Цей процес відбувається насамперед у макрофагах (фіксованих і вільних), а також у нейтрофільних гранулоцитах. Синтез вторинних пірогенів було показано в дослідах *in vitro*. Якщо до культивованих лейкоцитів додати первинний піроген, то незабаром у культуральній рідині з'являється речовина, введення якої в організм підвищує температуру тіла. При введенні цієї речовини безпосередньо в гіпоталамус, де розміщений центр терморегуляції, гарячка виникає вже від дуже незначних доз.

Синтез вторинних пірогенів закодований в геномі лейкоцитів. Якщо утворення блокувати актиноміцином D або пураміцином, то синтез пірогену не відбувається. Біосинтез пірогенів відбувається після того, як первинні (бактеріальні) пірогени подіють на лейкоцити і тим самим активують метаболічні процеси в них. Ця дія виявляється через рецептори на мембранах клітин або при проникненні токсину всередину макрофагів шляхом фагоцитозу або піноцитозу. Цей процес, очевидно, не є суворо специфічним, оскільки синтез вторинних пірогенів може бути індукований також іншими речовинами, в тому числі гормонами. Так, відомо, що в жінок з нормальним менструальним циклом у період від овуляції до перших днів менструації температура тіла підвищується на 0,4-0,9 °С. Відносно неінфекційних пірогенів, тобто речовин, які проникають в організм із стерильним матеріалом або утворюються в організмі поза інфекційним процесом (алергія), то тут слід припустити таку саму можливість, тобто активацію макрофагів у напрямі синтезу пірогену.

Останнім часом було доведено, що властивості підвищувати температуру тіла має інтерлейкін 1 (Іл 1), характерними для якого є не тільки пірогенний, а й інші ефекти.

Інтерлейкін 1 — це гормоноподібний білок з молекулярною масою 14000. Він виділяється макрофагами при їх активації і специфічно впливає на деякі системи, в тому числі на нервову. До клітин-мішеней Іл 1, крім нервових, належать також лімфоцити, гепатоцити, фібробласти, синовіоцити, міоцити. Існує думка, що на мембранах цих клітин є рецептори для Іл 1. Отже, викид Іл 1 зумовлює не тільки підвищення температури тіла, а й залучення в процес інших систем, що зумовлює як температурні, так і нетемпературні ефекти гарячки.

З урахуванням неведених вище даних патогенез гарячки можна показати так (мал. 1).



Разом із збудником в організм потрапляють пірогени — бактеріальні токсини. Вони впливають на макрофаги й нейтрофільні гранулоцити, які починають синтезувати Іл 1. Циркуючий у крові Іл 1 діє на клітини-мішені. Відносно гіпоталамуса, де розміщений центр терморегуляції, то безпосередньо в контакт з нейронами цього центру Іл 1 не вступає, оскільки не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Однак під його впливом на рівні мозкових артеріол і капілярів утворюється простагландини Е₁ і Е₂, які проходять крізь бар'єр і безпосередньо впливають на центр терморегуляції. В результаті змінюється установочна точка цього центру і він підтримує температуру тіла на більш високому рівні, на якому вона і залишається доти, доки триває синтез Іл 1.

Гарячка — патологічний процес, в який втягнута не лише система терморегуляції, а й інші системи, насамперед імунні. Це й зрозуміло, якщо враховувати, що гарячка в еволюції виникла як відповідь на інфекцію. Звертає на

себе увагу також зв'язок між гарячкою і запаленням. Можна сказати, що гарячка, імунітет (алергія) і запалення — це своєрідна тріада, яка визначає відповідь на інфекційний вплив. Зв'язок між цими трьома реакціями такий тісний, що не існують одна без одної, а виникнувши, одна підтримує іншу.

До дії інтерлейкіну і чутливі системи, які відповідають за імунітет і запалення. Він діє на лімфоцити Т і В, стимулюючи їх поділ і синтез антитіл, а також лімфокінів. Під впливом Іл 1 гепатоцити синтезують і секретують у кров різні білки, в тому числі церулоплазмін, С-реактивний протеїн, фібріноген тощо; фібробласти відповідають проліферацією, синтезом колагену, простагландинів. Є мішені, які на Іл 1 відповідають інакше: у м'язах спостерігається протеоліз, у хондроцитах збільшується продукція колагенази, тобто відбувається руйнування хряща. У тканинах головного мозку і в спинномозковій рідині наростає кількість (3-ендорфіну. З цим пов'язують сонливість, маячні симптоми, які бувають під час гарячки. Біль у м'язах і суглобах також пояснюють дією Іл 1.

ЦЕНТРИ ТЕРМОРЕГУЛЯЦІЇ І ЇХ РОЛЬ У РОЗВИТКУ ГАРЯЧКИ

Головним центром терморегуляції є гіпоталамічна ділянка, хоч інші відділи центральної нервової системи, починаючи із сегментарних центрів спинного мозку і закінчуючи корою великого мозку, також нейрони (холодові й теплові) розміщені переважно в передочному полі переднього гіпоталамуса, куди надходить інформація від периферичних (поверхневих і глибоких) терморцепторів. Ця зона безпосередньо чутлива до температурних коливань. Доказом цього були результати досліджень з термоідами — тонкими трубочками, які вводять у певний центр мозку і пропускають через них теплу або холодну воду. При пропусканні теплої води спостерігається перебудова терморегуляції, спрямована на виведення тепла: ректальна температура знижується. При охолодженні мозкового центру холодною водою температура тіла, навпаки, підвищується.

Роль заднього гіпоталамуса в тому, що тут відбуваються інтеграція температурної інформації і формування ефекторних стимулів, які керують фізичною і хімічною терморегуляцією. Руйнування його або всього гіпоталамуса робить тварин пойкилотермічними. При руйнуванні переднього гіпоталамуса через деякий час знову виникає гарячка.

Операції на центральній нервовій системі показали значення й інших відділів. Після перерізування мозку вище гіпоталамуса тварина зберігає здатність до гарячки. Перерізування, за якого гіпоталамус відокремлюється від стовбура мозку, позбавляє тварину цієї здатності. Нарешті, при перерізуванні спинного мозку в грудній частині здатність до гарячки відновлюється після виходу тварини із стану спінального шоку.

Роль центру терморегуляції в тому, щоб зберігати температурний гомеостаз, врівноважуючи процеси теплопродукції і тепловіддачі. Це можливо завдяки тому, що центр терморегуляції працює як кібернетичний пристрій в точно заданному режимі і коливання температури (добові) допускаються лише у вузьких межах від установочної точки. Отже, організм теплокровних уявляється як біологічний

термостат, температура якого залежить від того, на яку точку поставлений терморегулятор, тобто відповідний центр мозку. Ця установочна точка може бути змінена у двох випадках: при надзвичайному впливі (перегрівання, гіпотермія, змерзання, гіпоксія), коли цей механізм повністю або частково виводиться з ладу, або при дії пірогенів, коли установочний механізм не руйнується, а змінюється так, що установочна точка переміщується на більш високий рівень.

Результати тонких електрофізіологічних досліджень дають змогу уявити цей механізм так. У гіпоталамічному центрі терморегуляції є нейрони трьох типів: чутливі до тепла, чутливі до холоду і «глухі» до коливань температури. Припускають, що головну роль відіграють останні. Вони генерують сигнали стандартного характеру, які є сигналом порівняння для термочутливих нейронів. При будь-якій зміні температури тіла вона повертається до нормального рівня завдяки «глухим» нейронам.

Є й інші пояснення установочного механізму температури, згідно з яким установочна точка визначається функцією теплочутливих і холодчутливих нейронів. Встановлено, що вони є двох видів — з лінійною і нелінійною функцією. Термочутливі нейрони з лінійною функцією — це нейрони, в яких кількість деполяризацій прямо пропорційна зміні температури тіла. Термочутливі нейрони з нелінійною функцією на зміну температури тіла відповідають непропорційно, наприклад, зменшення приросту кількості деполяризацій при підвищенні температури тіла. Установочна точка температурного гомеостазу формується нейронами з нелінійною функцією і саме на них впливає справжній піроген лейкоцитів. Термочутливі нейрони з нелінійною функцією встановлюють нову, більш високу, установочну точку температурного гомеостазу. Нормальна температура сприймається як знижена. Тоді переक्रиваються шляхи віддачі тепла, температура тіла підвищується і на тому рівні залишається протягом деякого часу (на період гарячки).

Крім пірогенів, у формуванні гарячкової реакції певну роль відіграють також інші речовини. Насамперед гормони. В осіб з пониженою функцією щитовидної залози або гіпофіза супутні інфекційні захворювання супроводжуються менш вираженою гарячкою. При цьому слід враховувати, що тироксин виявляє роз'єднувальний вплив на окислення й окисне фосфорування у тканинах.

Глікокортикоїди (гідрокортизон) гальмують розвиток гарячкової реакції, очевидно, внаслідок того, що вони пригнічують метаболічні процеси в лейкоцитах, у тому числі утворення в них пірогенів.

СТАДІЇ ГАРЯЧКИ, СПІВВІДНОШЕННЯ МІЖ ТЕПЛОПРОДУКЦІЄЮ І ТЕПЛОВІДДАЧЕЮ.

У гарячковому процесі розрізняють три стадії: підвищення температури (*st. incrementi*); стояння температури на підвищеному рівні (*st. fastigii*), зниження температури до вихідного рівня (*st. decrementi*).

Стадія підвищення температури. Підвищення температури в цій стадії відображає перебудову терморегуляції: зміну теплопродукції і тепловіддачі. При

цьому теплопродукція перевищує тепловіддачу. Головне значення має обмеження тепловіддачі, що не тільки ефективніше в розумінні швидкості розігрівання тіла. А й економніше для організму, оскільки не потребує додаткових енергозатрат.

Тепловіддача зменшується внаслідок звуження периферичних суден і зменшення припливу крові до тканин, одночасно гальмується потовиділення і знижується випаровування; у тварин спостерігається скорочення м'язів волосяних цибулин і скуйовдження шерсті, що збільшує теплоізоляцію. Еквівалентом цієї реакції у людини є гусяча шкіра.

На другому місці у підвищенні температури тіла під час гарячки стоїть збільшення теплопродукції за рахунок активізації обміну речовин у м'язах (скорочувальний термогенез) на фоні підвищеного тону м'язів і м'язевого тремтіння. М'язове тремтіння пов'язане із спазмом периферичних судин. Через зменшення припливу крові температура шкіри знижується інколи на кілька градусів. Терморцептори збуджуються, виникає відчуття холоду — озноб. К відповідь центр терморегуляції посилює імпульси до рухових нейронів — виникає тремтіння. Одночасно збільшується нескорочувальний термогенез, тобто утворення тепла в органах, таких як печінка, легені, мозок. Це є наслідком трофічної дії нервів, коли активуються ферменти, збільшується споживання кисню і утворення теплоти.

У розбалансуванні теплового гомеостазу певну роль можуть відігравати гуморальні фактори. Відомо, що деякі бактеріальні токсини здатні роз'єднувати окиснення і окисне фосфорування і тим САМИМ збільшувати утворення теплоти. Цей додатковий термогенез може прискорити підвищення температури у першій стадії гарячки.

Стадія стояння температури на підвищеному рівні. Після того як температура піднялася до певного рівня, вона утримується на цьому рівні протягом деякого часу (дні, години). Оскільки при цьому збільшується тепловіддача, то подальше підвищення температури не відбувається. Тепловіддача здійснюється завдяки розширенню периферичних судин; бліда шкіра стає гіперемійованою, гарячою на дотик. Виникає відчуття жару.

Підтримання температури на підвищеному рівні пояснюється тим, що під впливом лейкоцитарного пірогену змінюється установочна точка центру терморегуляції. На цьому рівні відновлюється механізм підтримання сталості температури з ахартерними коливанням вранці і ввечері, амплітуда яких значно більша, ніж у нормі.

За ступенем підвищення температури тіла у другій стадії гарячки розрізняють такі її види: субфебрильну — підвищення температури до 38°C; високу — 39-41°C; гіперпіретичну — понад 41 °C.

Новий рівень температури, її коливання протягом доби визначаються повними факторами, серед яких вирішальне значення надається кількості пірогенів і чутливості до них центрів терморегуляції. Крім того, має значення потужність системи відведення теплоти, точність і надійність функціональної і

трофічної іннервації, утворення речовин-роз'єднувачів і, нарешті, наявність в організмі запасу енергетичного матеріалу, насамперед жиру. У виснажених людей інфекційні хвороби можуть перебігати без гарячки. У дітей вона розвивається швидко, у людей похилого віку

— повільно, до невисокого рівня.

Стадія зниження температури. Після припинення дії пірогенів центр терморегуляції набуває попереднього стану, установочна точка температури знижується до нормального рівня. Теплота що накопичилася в організмі, виводиться за рахунок розширення шкірних судин, великого потовиділення і швидкого дихання. Зниження температури може бути поступовим, літичним (протягом кількох діб), або швидким, критичним. В останньому випадку може відбутись дуже різке розширення судин і, коли це поєднується з інтоксикацією, може виникнути небезпечний для життя колапс.

ТИПИ ТЕМПЕРАТУРНИХ КРИВИХ.

Температурна крива під час гарячки складається з трьох частин

— підвищення, стояння і зниження, однак кожна з них, як і крива в цілому, може мати свої особливості, які дають лікареві інформацію про стан хворого і мають диференціальнодіагностичне значення.

На характер температурної кривої можуть впливати особливості збудника, наприклад циклічність його розвитку в крові. Відносно цього показовою є температурна крива у хворих на малярію (*febris intermittens*). Так, при тривалій малярії приступи гарячки виникають через день. Під часу приступу температура різко підвищується і утримується на високому рівні від 30-60 хв до 2-3 годин, а потім знижується до вихідного рівня і навіть нижче за нього.

Залежність температурної кривої від збудника добре видно також на прикладі гарячки при поворотному тифі (*febris recurrens*). Спірохета поворотного тифу фагоцитуються макрофагами і розмножуються в них. У міру накопичення спірохет у клітинах вони проривають бар'єр мононуклеарних фагоцитів і надходять у кров. Це спричинує черговий приступ гарячки, який триває 6-8 днів, після чого температура критично знижується і настає період апірексії, який також триває 6-8 днів. Приступи можуть повторюватися знову.

Гарячка під час крупозної пневмонії має характер постійної (*febris continua*). Спочатку температурна крива різко підвищується, потім ніби досягає свого максимуму і утримується 7-9 днів, коливаючись у межах одного градуса, а потім різко знижується. При сепсисі (*febris hectica*) добові коливання температури досягають 2-3 °С

Гарячкові біоритми залежать не лише від збудника, а й від організму хворого, від здатності його імунної системи відповідати на анигенні стимули.

Слід зазначити, що останнім часом внаслідок широкого застосування антибіотиків температурні криві значною мірою втратили свою типовість.

ГІПЕРТЕРМІЯ І Ї ВІДМІННІСТЬ ВІД ГАРЯЧКИ.

Від гарячки слід відрізнити перегрівання, або гіпертермію. Обидва процеси поєднують лише кінцевий результат — підвищення температури тіла, а механізми їх прямо протилежні. Перегрівання не пов'язане з дією пірогенної речовини. Температура тіла підвищується внаслідок або зовнішнього впливу, який обмежує тепловіддачу, або первинного порушення роботи центру терморегуляції. Перше, тобто перегрівання організму в результаті затримання тепла в ньому, спостерігається на виробництвах з високою температурою навколишнього середовища або в районах із жарким кліматом. Перегріванню в цих випадках сприяє зростання теплопродукції у зв'язку із м'язовою роботою.

Компенсація при перегріванні спрямована на подолання труднощів у виділенні і збереженні теплового гомеостазу.

Оскільки при температурі навколишнього середовища близько 33°C віддача теплоти випромінюванням та конвекцією практично припиняється, то цей процес здійснюється тільки через випаровування поту і вологи під час дихання. Однак при високій вологості повітря цей шлях також перекривається і всі компенсаторні механізми виявляються неефективними. Температура тіла підвищується, однак це не гарячка.

Температура тіла може підвищуватись і без впливу факторів зовнішнього середовища, внаслідок первинного порушення роботи центру терморегуляції: при патології головного мозку, пухлинах, травмах, кровиливах, інфекціях тощо. У клініці це явище відоме під назвою «гіпертермічний синдром».

ЗМІНИ В ОРГАНАХ І СИСТЕМАХ ПРИ ГАРЯЧЦІ.

Крім розладів терморегуляції, при гарячці спостерігаються також інші порушення, насамперед обміну речовин, діяльності серцево-судинної і дихальної системи, секреторних і екскреторних функцій. Виникає комплекс симптомів, в якому слід розрізнити, що залежить від пірогену, що від інтерлейкіну 1 і що від самої хвороби (пневмонія, інфаркт, гепатит).

Найвиразнішими є зміни в системі кровообігу. За правилом Лібермейстера, підвищення температури тіла на 1°C супроводжується прискоренням пульсу на 8-10 ударів за 1 хв. Оскільки локальне зігрівання водія ритму серця супроводжується прискоренням скорочень серця, то тахікардію при гарячці пояснюють так само. Крім того, має значення підвищення тону симпатичних нервів. Ударний і хвилинний об'єм серця збільшується. У першій стадії гарячки артеріальний тиск може підвищуватись. Відбувається звуження судин шкіри і розширення судин внутрішніх органів. У третій стадії при критичному зниженні температури тіла може виникнути колапс внаслідок різкого зниження тону артерій.

Тахікардія під час гарячки виникає не завжди. При деяких інфекційних захворюваннях температура тіла підвищується і водночас спостерігається брадикардія. Прикладом є черевний, а також поворотний тиф — захворювання, які перебігають із значною інтоксикацією, коли серце реагує не стільки на високу

температуру, скільки на дію токсичних речовин екзогенного й ендogenous походження.

Зовнішнє дихання у першій стадії гарячки дещо сповільнюється. Після досягнення максимальної температури дихання прискорюється, іноді у два-три рази. Оскільки при цьому глибина дихання зменшується, то легенева вентиляція істотних змін не зазнає. Прискорення дихання (тахіпноє) є наслідком температури головного мозку,

Система травлення під час гарячки піддається значним змінам — зменшується секреція слини (язик сухий, обкладений), зменшуються кількість і кислотність шлункового соку, втрачається апетит. Однак ступінь цих явищ неоднакова і більшою мірою залежить від характеру захворювання. Наприклад, під час грипу ці зміни менш виражені, ніж при черевному тифі.

Порівнюючи дію високочищених бактеріальних пірогенів із змінами, які бувають у разі природного розвитку інфекційної хвороби, П.М. Веселкін дійшов висновку, що зміни у травній системі виникають не стільки через гарячку, скільки внаслідок голодування, інтоксикації та нетермогенних впливів бактеріальних токсинів.

Гарячка супроводжується змінами **ендокринної системи** — активізується система гіпофіз-надниркові залози, спостерігаються ознаки стресу. При інфекційній гарячці збільшується викид гормонів щитовидної залози, що зумовлює підвищення основного обміну.

У **центральної нервовій системі** спостерігаються зміни процесів збудження і гальмування. На електроенцефалограмі з'являється повільний α -ритм, який характерний для гальмування кори великого мозку. При введенні пірогенів у людини може спостерігатись безсоння, відчуття розбитості, стомленості, головний біль. При інфекційних захворюваннях ці явища більш виражені. Можливі галюцинації, втрата свідомості, запаморочення. Оскільки ці явища бувають пов'язані не стільки з підвищенням температури, то, очевидно, вони пов'язані не стільки з підвищенням температури, скільки з інтоксикацією.

Основний обмін під час гарячки підвищений, хоч прямого зв'язку між активізацією обміну і підвищенням температури немає. Дихальний коефіцієнт у першій стадії гарячки наближається до одиниці, що свідчить про збільшення окислення вуглеводів, а надалі — жирів, особливо коли резерви вуглеводів уже вичерпані. У таких випадках окиснення відбувається не до кінцевих продуктів і в корі накопичуються кетонові тіла. Із сечею виділяється ацетон. Якщо хворому на гарячку вводити достатню кількість вуглеводів у легкозасвоюваній формі, то ці порушення можна припинити.

При деяких інфекційних захворюваннях порушується **білковий обмін**. Азотистий баланс стає негативним, збільшується виділення із сечею продуктів азотистого обміну, зокрема сечовини, що свідчить про збільшення розпаду білків. Однак це спостерігається не завжди. Так, під час грипу, як правило, не порушується, і водночас деякі інфекційні захворювання, які перебігають

безгарячки, характеризуються різким підвищенням окиснення білків. Це свідчить про те, що причина порушень не в гарячці, а в ступені інтоксикації, у розвитку запальних і дистрофічних змін у тканинах, нарешті, у голодуванні внаслідок втрати апетиту й порушення всмоктування в кишках.

Характерними для гарячки є *зміни водно-мінерального обміну*. У першій стадії спостерігається збільшення діурезу внаслідок підвищення артеріального тиску і припливу крові до внутрішніх органів. У другій стадії в результаті підвищеного синтезу альдостерону у тканинах затримується натрій, а отже, вода. Діурез зменшується. У третій стадії збільшується виведення хлоридів, зокрема натрію хлориду, вода покидає тканини, збільшується діурез і потовиділення.

Лекція № 5

Тема: Алергія та імунітет. Етіологія алергій , класифікація алергічних реакцій . Механізми розвитку.

Мета:

- ознайомитися з сучасним визначенням імунopatологічного стану та реакції, коли руйнуються власні клітини й позаклітинні структури, що впливає розвитку гіперчутливості, тобто алергії.
- ознайомитись з внеском вітчизняних вчених - О. Богомольця, І.І. Мечнікова, В.В. Підвисоцького, А.М. Безредка у вивчення цієї проблеми; вміти пояснити хворому необхідність своєчасного лікування та профілактичного одужування.

4. **Основні поняття:** Алергія, алергени, анафілактичний шок, сироваткова хвороба, вузликотий періартеріт, феномен Артюса, постстрептококовий гломерулонефрит, васкуліти, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит.

План і організаційна структура лекції:

Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

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 пилок, 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,

б) продукти хімічного синтезу.

Ендоалергени:

а) природні (первинні): кришталік 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).

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 и Джеллу):

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

Загальний патогенез алергічних реакцій:

I. Імунологічна стадія

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

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

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

III. Патофізіологічна 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).

АЛЕРГІЧНА РЕАКЦІЯ І ТИПУ (анафілактична)

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) → утворення Th_2 → 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'язях 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

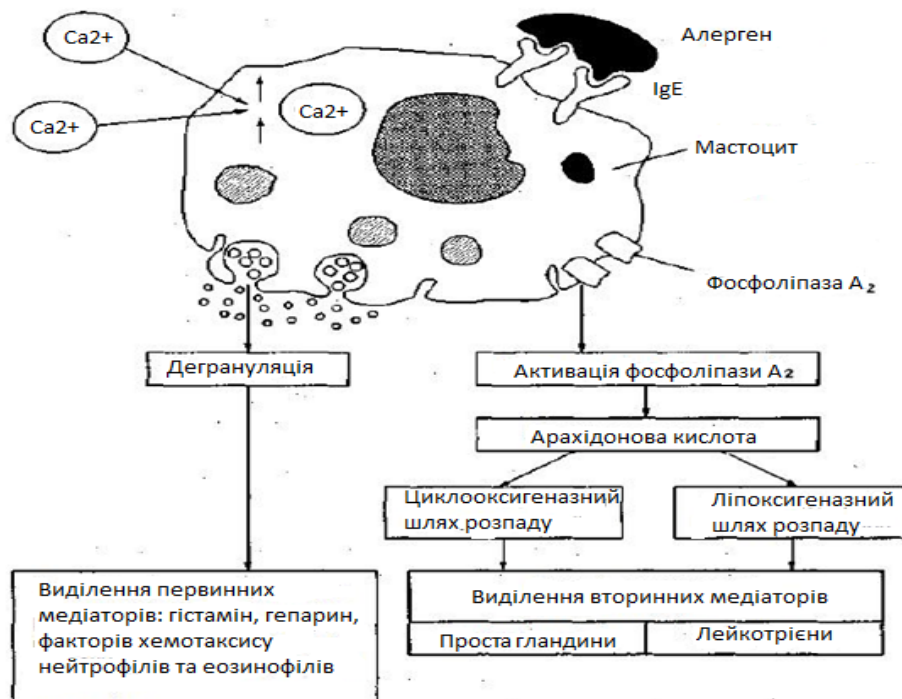
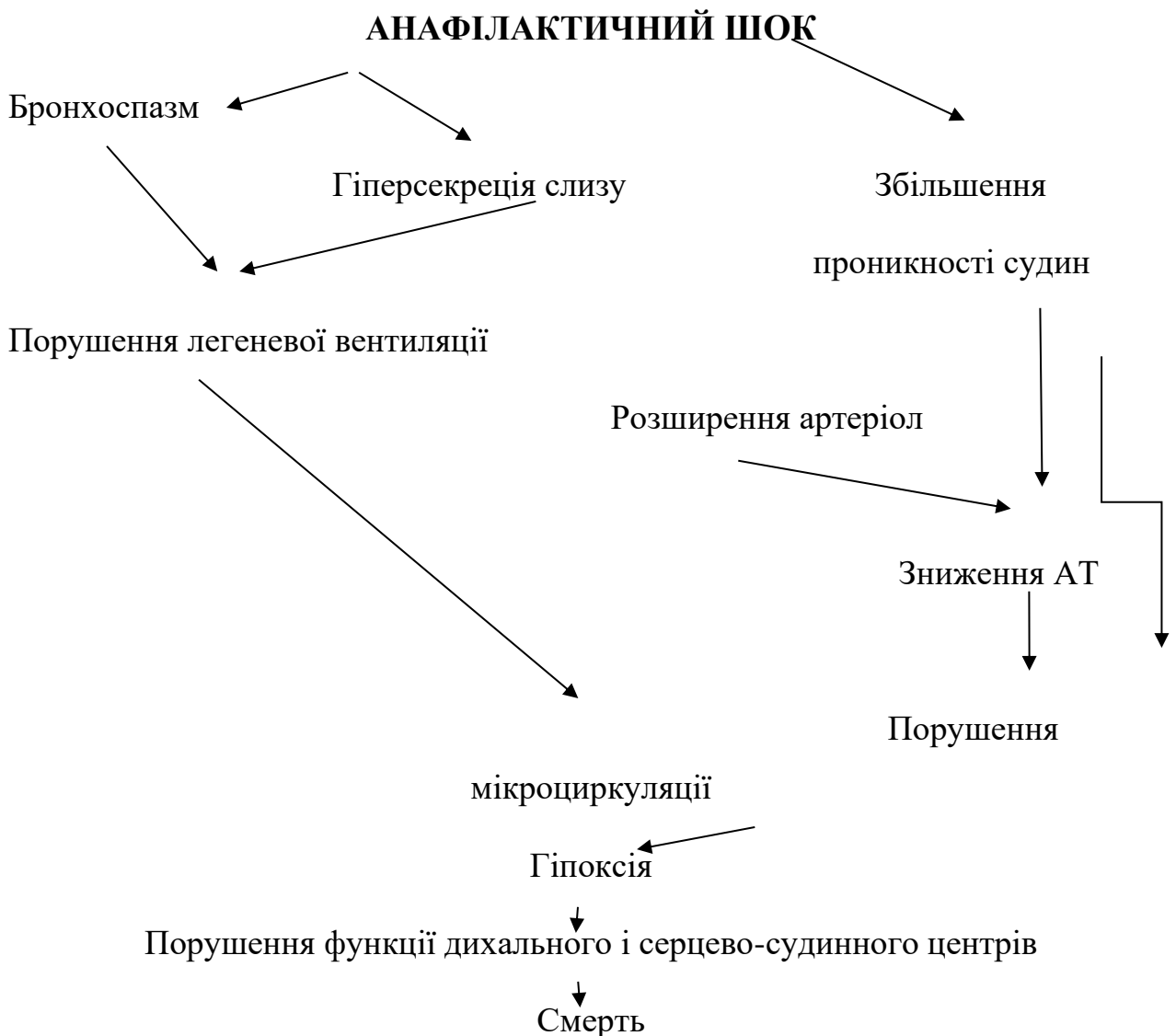


Рис. 1. Виділення первинних та вторинних медіаторів із мастоцитів.

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.



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.

Патолофізіологічна 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 ІІІ 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 (Th₀) → утворення Th₂ → 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 періартеріт, феномен Артюса, постстрептококовий гломерулонефрит, васкуліти, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит і т.д.

АЛЕРГІЧНА РЕАКЦІЯ ІV 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 (сенсibiliзованих Т-лімфоцитів), в клітинну мембрану яких вбудовані структури, які виконують роль АГ, 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, НК клітини виділяють гранзим і перфорин.

Патофізіологічна 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 І 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).

• АЛЕРГІЯ ТА ІМУНІТЕТ

- В основі імунітету в розумінні І.І. Мечникова (як несприйнятливості до інфекційних захворювань) лежить функція імунної системи. Вищим показником імунітету за нормальних умов є те, що повторне потрапляння збудника в організм не спричинює захворювання, а закінчується пригніченням і знищенням мікроорганізмів.
- Слід зазначити, що в природних умовах в організм потрапляє невелика маса інфекційного антигену, яка, однак, може мати високу вірулентність у неімунному організмі. Якщо вводити інфекційний антиген дозами, близькими до завершальної, що зумовлюють алергічні реакції, то замість імунітету можна викликати інфекційну алергію. Отже, алергія охоплює й інфекційну алергію, яка перебігає за загальними закономірностями алергічних реакцій.
- У зв'язку з цим індукція біохімічної стадії алергічних реакцій комплексами антитіл з інфекційними антигенами залежить від кількісних співвідношень і якісних особливостей антигенів і антитілі, а також від систем організму, які беруть участь у виробленні й інактивації ВАР. На цій підставі можна припустити, що стан специфічного імунітету визначається таким рівнем процесів в імунологічній і біохімічній стадіях, за якого не розвивається стадія функціональних і структурних порушень, однак досягається знищення інфекційного збудника. Цей рівень процесів і стан імунітету встановлюються, коли системи дезактивації повністю інактивують ВАР після того, як за їх допомогою був знищений збудник інфекції. Алергія розвивається тоді, коли під впливом комплексу антиген — антитіло утворюється така кількість ВАР, що системи інактивації ВАР не можуть їх пригнічувати і ті починають діяти не лише на збудника інфекції» а й на тканини власного організму. Розвивається вторинна альтерація.

Лекція № 6

Тема: Патолофізіологія тканинного росту . Загальні законо-мірності пухлинного росту. Канцерогени . Патогенез пухлинного росту.

Мета: Визначення пухлин, особливості пухлинної тканини.

- Джерела і шляхи поширення канцерогенних факторів, передавання деяких пухлинотворних вірусів від тварин і комах (лімфома Беркітга).

- Матеріал лекції спрямований на формування у здобувачів логічного і професійного мислення, відповідальність лікаря за стан організму пацієнтів з доброякісними та злоякісними новоутвореннями.

Основні поняття: Пухлини, ліміт Хейфліка, атипія, анаплазія,

План і організаційна структура лекції:

Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції) ПУХЛИНА

Пухлина - це топовий патологічний процес, який являє собою нерегульоване безмежне розростання тканини, не пов'язане із загальною структурою ураженого органа та його функціями.

Пухлина виникає в організмі внаслідок перетворення нормальних клітин на пухлинні, в яких порушується регуляція поділу немає гальмування клітинного поділу або воно неефективне, що зумовлює нестримне розмноження пухлинних клітин, а також коли у клітинах виникає самопідтримуюча стимуляція поділу.

Пухлинна тканина характеризується безмежним ростом. Цей процес завершується лише зі смертю організму. В культурі тканини ріст підтримується нескінченно довго, на відміну від нормальної тканини, у зв'язку з тим, що відсутній «ліміт Хейфліка». Здатність пухлинних клітин безмежно розмножуватись успадковується як домінантна ознака соматичної спадковості і виявляється не тільки в організмі, а й у культурі пухлинної тканини, а також при трансплантації пухлини.

Пухлина росте «сама із себе», тобто збільшується за рахунок розмноження однієї-єдиної малігнізованої клітини.

Пухлинна тканина відрізняється від первинної тканини, з якої вона походить, за структурою, біохімічними, фізико-хімічними та іншими властивостями. Ці зміни виражають *анаплазію* - повернення до ембріонального стану, а також *метаплазію* - набуття властивостей іншої тканини.

Ріст пухлини може бути *експансивним* та *інфільтративним*. За експансивного росту оточуюча здорова тканина у міру росту пухлини розсувається, при інфільтративному - пухлинні клітини проростають між нормальними клітинами і крізь судинну стінку. Потрапляючи в лімфу або кров, вони переносяться в інші органи і можуть утворювати

нові осередки росту (*метастази*). Експансивний ріст характерний для доброякісних, а інфільтративний з утворенням метастазів - для злоякісних пухлин.

ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНЕ ВІДТВОРЕННЯ ПУХЛИНИ

Незважаючи на те, що пухлина як захворювання відома давно, експериментальне відтворення її довго не вдавалося. Ось чому відтворення в експерименті цього патологічного процесу стало на початку ХХ ст. величезним науковим досягненням. Експериментальні моделі пухлини дають змогу вивчати причини, патогенез пухлинного процесу, розробляти нові методи профілактики його і лікування хворих.

Методи експериментального моделювання є індукція, експлантація і трансплантація пухлини *Індукція пухлини хімічними речовинами*. В 1775 р. Хірург лондонського госпіталю Персиваль Потт описав професійне злоякісне захворювання - рак шкіри мошонки у сажотрусів. Однак, незважаючи на очевидний зв'язок раку сажотрусів із забрудненням шкіри сажею і смолою, спроби відтворити гаку пухлину в експерименті тривалий час були невдалими. В 1915 р. Японські вчені Іти кава та Ямагіва вперше змогли викликати пухлину у тварин. Протягом шести місяців вони змащували шкіру кролів кам'яновугільною смолою, лише після цього у тварин розвинувся рак шкіри. Пізніше було виділено конце-рогенні речовини у чистому вигляді, встановлено канцерогенність речовини у чистому вигляді, встановлено канцерогенність речовин, що належали до різних класів хімічних сполук. *Індукція пухлини вірусами*. В 1908 р. Еллерман і Бант уперше моделювали лейкоз курей за допомогою безклітинного фільтрату з лей-козних лейкоцитів. Його дістають, фільтруючи екстракт подрібленої пухлини тканини крізь фарфорові фільтри. В 1910р. Раус за допомогою безклітинного фільтрату, добутого із саркоми курки, викликав розвиток саркоми у здорових курей. Так уперше були добуті докази вірусної етіології лейкозу та пухлини.

Однак у наступні десятиліття виявити пухлинотворші віруси у ссавців не вдавалося, крім папіломи Шоупа і фактора молока Бітнера. Шоуп виявив у деяких кролів бородавчасті розростання на шкірі (папіломи), які вдалося перещепити здоровим тваринам за допомогою безклітинного фільтрату. Фактор молока був відкритий Бітнером (1936). Є лінії мишей високоракові (з високою захворюваністю на рак молочної залози) й низькораківі. Однак якщо у самки високора-кової лінії новонароджених мишенят забрати від першої годівлі і віддати їх для годівлі самці низькораківі лінії, то частота захворювання на рак у них різко знизиться. І навпаки, при годівлі самкою високоракової лінії мишенят від самок низькораківі частота виникнення пухлин у них значно підвищиться. Бітнер довів, що в молоці високоракових мишей є фактор, який спричиняє у потомства рак молочної залози. Але спричиняти безклітинним фільтратом рак у дорослих мишей не вдалося. Тільки

в 1950 р. Л.Гросс після багатьох невдалих спроб викликати лейкоз у дорослих мишей вперше увів без-клітинний фільтрат з лейкозних клітин крові новонародженим мишам і викликав у них лейкоз. Отже, були добуті прямі докази вірусної етіології пухлини у ссавців, а 40 років невдач після відкриття Ра-уса пояснюються опірністю організму дорослих ссавців до вірусів, в яких тепер відкрито онкогени.

Індукція пухлини фізичними факторами. Пухлину вдається відтворити за допомогою іонізуючого випромінювання, в тому числі й ренгенівського, радіоактивних ізотопів, а також ультрафіолетового випромінювання.

Експлантація пухлини - вирощування пухлини в культурі тканини поза організмом. Цей метод успішно застосовував О.Д.Тимофєєвський. Культура тканини, взята безпосередньо з пухлини тварини або людини, називається первинною. Крім того, в лабораторіях є велика кількість штампів пухлинних клітин, які постійно пасируються і властивості яких добре вивчені, що дозволяє проводити досліди на однаковому матеріалі. Культура тканин дає змогу індукувати пухлину поза організмом хімічними канцерогенами та онкогенними вірусами. Цей метод особливо цінний тим, що можна вивчати індукцію пухлин і пухлинотворних вірусів на тканинах організму людини, Пасировані або індуковані в культурі тканини пухлинні клітини при підсаджуванні здоровій тварині ростуть в її організмі і утворюють злоякісну пухлину.

Трансплантація пухлини. Вперше М.О.Новинський у 1876 р. Успішно трансплантував пухлину дорослого собаки щенятам. Фактично цим дослідом було покладено початок експериментальної онкології. Метод трансплантації широко використовується і сьогодні. Є штами пасированих пухлин з добре вивченими властивостями: асцитна карцинома Ерліха у мишей, куряча саркома Рауса, саркома Ієнсена у щурів, карцинома йзауна-Пірса у кролів та ін.. Алогенна трансплантація пухлини (тобто пересаджування пухлини неінбредним тваринам того самого виду) проходить успішно, тоді як та сама трансплантація нормальних тканин без імунодепресії не вдається. Причинами вдалих пересаджувань алогенних пухлин є антигенне спрощення пухлин, а також їх імунодепресивна дія. Введення невеликої кількості пухлинних клітин (400000) зумовлює пригнічення імунної системи і ріст пухлини (згадаємо, що в 1 мл крові міститься 5 млрд еритроцитів) Тільки ін'єкція ще меншої кількості пухлинних клітин може призвести до імунізації і наступного відторгнення трансплантації пухлини.

ЕТІОЛОГІЯ

Причинами розвитку пухлини є різні фактори, здатні спричинювати перетворення нормальної клітини в пухлину. Вони називаються канцерогенними, або бластомогенними. Хімічні, фізичні та біологічні фактори, різні за своєю природою і способом впливу на організм, але однакові за здатністю порушувати регуляцію клітинного поділу, становлять одну етіологічну групу.

Канцерогенні фактори мають такі властивості.

1. Мутагенна дія - здатність прямо опосередковано впливати на геном клітинищо призводить до мутацій. Таку властивість мають хімічні речовини (вуглеводні, нітрозаміни та ін.), фізичні (іонізуюче випромінювання) та біологічні (віруси) фактори. Віруси можуть спричинювати пухлини також епігеномним шляхом. Місцем взаємодії хімічних канцерогенів з неуклоїновими кислотами, є очевидно, гуанін. Здатність проникнути крізь зовнішні і внутрішні бар'єри. Так, при потрапленні на шкіру розвиток пухлини викликають лише ті потенційні хімічні канцерогени, які проникають крізь ороговілий епідерміс. Оскільки біологічні мембрани складаються з ліпопротеїдів, крізь них проникають насамперед шпідорозчинні речовини, до яких належать і канцерогенні вуглеводні.

2. Дозована дія канцерогенних факторів, яка забезпечує незначне ушкодження клітини, що дає їй змогу вижити. У зв'язку з цим для досягнення канцерогенного ефекту мають значення доза і токсичність канцерогенного фактора. Невелике збільшення дози призводить до збільшення кількості пухлин, кількості захворювань тварин і скорочення строків розвитку пухлин. Подальше збільшення дози супроводжується переважанням токсичного ефекту і загибеллю тварин, перш ніж утвориться пухлина. Зниження дози канцерогену дало змогу встановити: 1) субпорогових канцерогенних доз не існує (в досліджах виявляється канцерогенність дуже малих доз, однак при цьому продовжується тривалість виникнення нових пухлин); 2) дія канцерогенів необоротна; 3) канцерогенам властивий ефект сумачії і калькуляції, схожа залежність спостерігається при дії іонізуючого випромінювання: великі дози викликають променевиї і загибель тканини і лише відносно невеликі дози створюють умови для виникнення пухлин.

Дія вірусів при абортивному перебігу, а не у випадку гострої інфекції (загибель клітин) найчастіше спричинює канцерогенез. Вірогідність канцерогенезу підвищується у міру тривалості впливу канцерогенного фактора.

3. В органах і тканинах з різними особливостями проникності й метаболізму можуть створюватись умови, сприятливі для прояву канцерогенності одних факторів і несприятливі для інших. Цим можна пояснити існування органотропних канцерогенів.

4. Канцерогени пригнічують тканинне дихання та імунної реакції.

Посилене утворення пухлини під впливом кількох канцерогенних факторів (синканцерогенез). Іноді фактори, які самі не є канцерогенними, здатні посилювати дію канцерогенів. Таке явище називається коканцерогенезом, а фактори, яю його викликають, - коканцерогенами. *Хімічні канцерогени*. Через 15 років після досвідів Ямапви та Ішикави в 1930 р. Кук, Х'юїтт і Хайджер з 2т кам'яновугільної смоли добули 50 г хімічно чистого 3,4- бензпірену, який виявився активним канцерогеном 1, 2, 5, 6- дибензантрацен (ДБА). Відтоді почалося вивчення хімічно чистих канцерогенних речовин. Було встановлено канцерогенність багатьох сполук, які належали до різних класів.

Поліциклічні і ароматичні вуглеводні (ПАВ). До них належать 3,4-бензігірен, ДБА і

9,10-диметил-1,2-бензантрацен (ДМБА). Обробкою жовчних кислот було добуто активний канцероген - метилохолантрен. Синтез цього канцерогену вперше навів на думку про можливу канцерогенність деяких біологічних продуктів, які виробляються самим організмом, що згодом підтвердилося.

Канцерогенні ПАВ виявляють здебільшого місцеву канцерогенну дію: введені під шкіру вони викликають саркому, нанесені на шкіру - рак. У разі введення, яке забезпечує поширення канцерогену в організмі, ПАВ спричинюють утворення пухлин в тих органах, де нагромаджується: при виділенні з молоком утворюються пухлини молочних залоз, із сечею - пухлини нирок і ниркових мисок, сальними залозами шкіри - пухлини шкіри.

Деякі ПАВ є дуже сильними канцерогенами: 0,2 - 0,5 мг ДМБА при підшкірному введенні мишам спричинювало розвиток пухлин практично у всіх тварин. Більш активним канцерогеном є 20-метилхолантерен.

Користуючись методами квантної органічної хімії, Пюльман визначив щільність електронної хмари в молекулярних структурах ПАВ. Виявилось, що коли яке-небудь похідне антрацену або фенентрену має канцерогенну активність, то біля певного радикала в одному й тому ж місці основної циклічної структури спостерігається підвищена щільність електронної хмари, яка досягає 1-2-е. Ця зона в молекулі вуглеводню була названа К-районом (від нім. Krebs - рак). Далі теоретично було обчислено, в яких похідних антраценового ряду електронна щільність у К-районі має значення, що відповідає канцерогенності. Експериментально цей розрахунок підтвердився переважно для антраценового й фенантренового рядів.

Канцерогенні ПАВ дуже поширені в середовищі існування людини, оскільки вони часто є продуктами неповного згоряння. ПАВ утворюються при температурі 400-600 °С (температура горіння тютюну в сигареті), містяться в димі і смолі тютюну, в пережареній олії у вихлопних газах, у копчених продуктах, а також у нафтобітумі, асфальті. У щурів, які перебували під час експерименту на асфальтованій магістралі, пухлини легень розвивались у більшості випадків порівняно з тим, які були на польовій дорозі.

Під час тривалих спостережень за людьми, які палять, було встановлено, що частота раку легень і верхніх дихальних шляхів у них пропорційна кількості викурених цигарок з латентним періодом, що становлять 10 років. Вона в кілька десятків разів вища в тих, хто палить, порівняно з тими, хто не палить.

Канцерогенні *аміноазосполуки* й *аміни* мають виражену органотропність. Диметиламіноазобензол (ДАБ) в експерименті спричиняє рак печінки у 80% випадків незалежно від того, яким шляхом він потрапив в організм. Аналогічну дію справляє ортоаміноазотолуол. В-Нафтиламін у людини і тварин викликає рак сечового міхура. Органотропність канцерогенних речовин пояснюють утворенням в ураженому органі активних речовин з менш активних попередників. Канцерогенність в-нафтиламіну виявляється у дії його метаболітів - 2-амінонафтолу-1 і 2-нафтилоксиаміну.

Згодом була відкрита нова група канцерогенів - нітрозаміни. Особливістю цих речовин також є органотропність, яка може змінюватись через відносно невеликі перебудови в молекулі. Так, діетилнітрозамін спричинює переважно рак печінки і стравоходу, метилнітрозосечовина - пухлини головного мозку, фиметилнітрозосечовина - пухлини головного мозку і перефіричної нервової системи.

Нітрозаміни утворюються в шлунку людини з неканцерогенних попередників (нітритів та амінів) у присутності хлороводневої (соляної) кислоти. Нітрати, наприклад натрію нітрат, та аміни (амінокислоти, амідопірін), потрапляючи в організм з їжею, утворюють нітрозаміни, викликаючи у 80-100% піддослідних тварин розвиток пухлин.

Останнім часом виявлено багато *канцерогенів біологічного походження*. Вони виробляються в організмі, трапляються у складі їжі й серед речовин, які використовують у медицині і на виробництві. Гриб *Aspergillus flavum* синтезує афлатоксин - речовину, яка має різко виражені канцерогенні властивості. Дози афлатоксину, які викликають розвиток пухлини печінки, дуже малі - нижчі, ніж дози азобарвників, таких, як ДАБ. У дощове літо весь урожай земляних горіхів (арахусу) буває заражений грибом, який продукує афлатоксин. Гриб паразитує також на кукурудзі, рисі, яйцях, порошковому молоці. Ще більше поширений *Aspergillus nidulans*, який виробляє канцерогенічний стеригматоцистин.

Оскільки механізм канцерогенезу пов'язаний з порушенням регуляції клітинного поділу, можна припустити, що речовини або фактори, які стимулюють у нормальних умовах клітинний поділ, в умовах патології здатні порушувати його регуляцію. Це стосується перед-усім *гормонів*. Гонадотропні гормони гіпофіза викликають у яєчниках проліферацію клітин фолікула. Естрогени, що продукуються цими клітинами за принципом зворотного зв'язку, гальмують вироблення фолітропну. Після пересадження яєчника в селезінку з одночасним видаленням другого яєчника пересаджений яєчник постійно піддається інтенсивній стимуляції фолітропном, який викликає у ньому у 80% випадків розвиток пухлини. Це свідчить про те, що власні гормони, якщо вони утворилися в більшій кількості і більше, ніж звичайно, атакують орган-мішень, можуть спричинити утворення в ньому пухлини.

Доведемо, що причиною розвитку спонтанних пухлин, виявлених у тварин, є *пухлинотворні віруси*, причому переважно ті, які містять РНК.

Класифікація онкогенних вірусів враховує такі ознаки: тип нуклеїнової кислоти, яка входить до складу вірусу (РНК або ДНК), місце і спосіб розмноження вірусу в клітині, *форму*. Розрізняють чотири групи вірусів.

1. РНК - вміст віруси спіралеподібної форми, які розмножуються в цитоплазмі віруси лейкозу мишей і курей, саркоми Рауса, вірус молока Бітнера та ін.
2. РНК - вміст віруси полідральної форми.
3. Віруси обох цих груп, які містять РНК, називають онкорнавірусами (онкогенними, що містять РНК), або ретровірусами (у зв'язку з передаванням інформації у зворотному напрямі - від РНК на ДНК). ДНК - вміст віруси

поліедральної форми. Розмножуються у ядрах клітин. До них відносяться віруси папіломи кролів, поліоми, бородавки людини, вакуолізуючий вірус мавп - SV40. Властивості цих вірусів настільки типові для всієї групи, що їх об'єднують під загальною назвою рароуа, яка походить від початкових літер назв пухлин і функціональних змін (papilloma, polipoma, vacuolisation).

4. Великі ДНК-вмісні віруси. Розмножуються в цитоплазмі, утворюючи характерні клітинні включення. В цю групу входять вірус фіброми Шоу па, вірус Яба, вірус контагіозного моллюска. Всі вони дуже схожі на вірус віспи і сітричиняють здебільшого доброякісні пухлини.

Великий інтерес викликає вірус поліоми, детально вивчений Стюартом і Едді. Цей вірус містить одну молекулу ДНК у вигляді подвійного кільця або подвійної лінійної молекули. Він може зумовлювати близько 27 типів пухлин у різних тканинах у семи видів ссавців (мишей, щурів, кролів, хом'яків та ін.). При введенні вірусу новонародженим тваринам захворюваність досягає 100%. З віком чутливість до вірусу знижується: якщо вірус вводять мишам після 14 днів, то пухлини не розвиваються. З крові інфікованих тварин можна виділити вірусну ДНК, здатну до індукції пухлин.

Серед пухлин, які утворюються в людини і спричиняються, очевидно, вірусом, інтерес викликає лімфа Беркітта, що уражає підщелепні лімфатичні вузли у дітей. Вона поширена в низинних районах Африки. Така епідеміологічна особливість звичайно буває пов'язана з наявністю у зоні якогось переносника інфекції, в даному разі, мабуть, одного з видів москитів.

Установлено зв'язок вірусів з виникненням і розвитком деяких поширених пухлин людини: вірусу герпексу й раку шийки матки; вірусу гепатину В й гепатоцелюлярної карциноми (рак печінки, який походить з гепатоцитів); аденовірусів і пухлин епітелію верхніх дихальних шляхів, з якими виявився пов'язаним також вірус Епістайна-Барра (назофарингенальні пухлини), ідентифікований раніше як збудник В-клітинної лімфоми Беркітта. Вперше виділений ретровірус (онко-РНК-овий С- типу) з лейкозних клітин людей, хворих на форму Т-лімфоцитарного лейкозу - лімфоми людини. Вірус названий HTLV (від англ. Human T. Lymphoma Virus). Цей Т-клітинний лейкоз - інфекційне захворювання людей, зараження відбувається при переливанні крові. Існує чіткий зв'язок між онкогенними ДНК-вмісними вірусами папілом і пухлинами статевих органів людини.

Р.Хюбнер і Д.Тодаро експериментально довели, що онкорнавіруси в ДНК-формі є в хромосомах нормальних клітин. Однак вони не виявляють своєї дії, можливо, завдяки функції генів-репресорів клітини, які пригнічують вірусний геном. У разі дії, наприклад, хімічних канцерогенів ця неактивна ДНК (провірус) починає функціонувати як частина геному клітини, зумовлюючи перетворення нормальної клітини на пухлинну.

Фізичні канцерогени. Канцерогенну дію мають такі фізичні фактори, як іонізуюче та ультрафіолетове випромінювання, можливо, тепла енергія, ультразвук. Крім того, фізичні фактори можуть відігравати роль син або коканцерогенів.

Канцерогенну дію ультрафіолетового випромінювання спостерігали в досліді з тваринами. Щодня п'ятигодинне перебування лабораторних щурів на яскравому сонці призвело через 10 місяців до розвитку у багатьох тварин пухлини шкіри. Часто пухлина виникає під впливом рентгенівського випромінювання і після введення в організм радіонуклідів. У людини спостерігаються професійні пухлинні захворювання, спричинені впливом іонізуючого випромінювання: рак у рентгенологів, рак легень у шахтарів, які працюють в копальнях з радіоактивними рудами.

Трагічними були наслідки атомних вибухів у Хіросімі й Нагісакі. Серед 1В тис. жителів Хіросіми, які перебували поблизу від епіцентра вибуху і залишилися живими, істотно збільшилася захворюваність на лейкоз.

Викликає інтерес і сумарна дія фізичних канцерогенних факторів з іншими - хімічними, біологічними. Виявлено, що дія одночасно іонізуючого випромінювання та хімічних канцерогенів у низьких дозах зумовлює надзвичайну сильну індукцію пухлин, непропорційну дозам цих факторів, які витікають розвиток пухлини лише в невеликій кількості випадків, коли діють окремо.

Встановлено також канцерогенну роль тривалого механічного впливу на тканину. У 1948 році Б.Оппенгеймер, Е.Оппенгеймер і Стоун виявили, що у щурів, яким для створення ниркової гіпертензії обгорнули нирки целофаном, розвинулася саркома. Імплантація пластмасових пластинок показало, що біля пластинок розміром на 0,5x0,5 см. І більше індукуються злоякісні сполучнотканінні пухлини, тоді як ведення порошку з цієї пластмаси неспричинювало утворення пухлин. Мабуть, металеві або пластмасові пластинки перешкоджають завершенню проліферативної стадії запалення, що призводить до надмірного нагромадження індукторів розмноження, які спричинюють утворення пухлини.

ПАТОГЕНЕЗ.

У патогенезі пухлинного росту розрізняють три етапи: трансформацію нормальної клітини в пухлину (ініціація), промоцію («підбурювання») і прогресію пухлини.

Трансформація полягає в набутті вхідною нормальною клітиною здатності необмежене розмножуватись і передавати цю здатність дочірнім клітинам у спадок. Трансформація може відбуватись, мабуть, двома шляхами - мутаційним та епігеномним. Обидва шляхи становлять механізм порушення регуляції клітинного поділу. Тому розуміння механізмів канцерогенезу прямо пов'язане з центральною проблемою сучасної біології клітин - суттю клітинного поділу та регуляції цього процесу.

Провідним біохімічним процесом, які забезпечують клітинний поділ, є реплікація ДНК всього геному клітини у фазі 8 мітотичного циклу. Цей процес здійснюється багатоферментним комплексом і починається з появою у клітині у фазі G1

спеціального ініціатора клітинного поділу. Ініціація клітинного поділу і початок редуплікації ДНК залежить від синтезу білка у фазі G1. Введений у цей період інгібітор синтезу білка циклогексимід блокує початок синтезу ДНК, а введений пізніше - не впливає на редуплікацію, що почалося.

Поява у клітині ініціатора і початок клітинного поділу є результатом депресії гена, яким кодується цей ініціатор. Отже, забезпечення реуляції функції гена - ініціатора клітинного поділу дає змогу регулювати розмноження даної клітини. Обмеження нормальної клітини в кількості і швидкості поділу пояснюється тим, що в кожній клітині існує своя власна система регуляції поділу, що складається із спеціальних регуляторних генів.

За гіпозою Х'югса, гена регуляція поділу здійснюється в кожній клітині системою, яка складається з трьох регуляторних генів. Ген-репресор 1 кодує репресор 1, який припиняє функцію гена - ініціатора клітинного поділу. У свою чергу, ген-репресор 1 перебуває під контролем гена-репресора 2. Ген-репресор кодує репресор 2, який припиняє функцію гена-репресора 1. При цьому припиняється синтез репресора 1 і активується ген-ініціатор клітинного поділу. З'являється ініціатор клітинного поділу, здатний увімкнути механізм редуплікації ДНК геномк. Однак у звичайних умовах це не відбувається, оскільки компоненти ініціатора клітинного поділу здатні репресувати ген-репресор 2. Отже, система регуляції має зворотній зв'язок, який забезпечує її автономність і завдяки якій у нормі регуляція встановлена на запобігання клітинного поділу.

Для розмноження клітини потрібна наявність у геномі фактора, який запобігає репресії гена-репресора 2 компонентом ініціатора клітинного поділу або репресії гена - ініціатора клітинного поділу репресором 1. Якщо цього фактора немає, система регуляторних генів вимикає ген-ініціатор. Розмноження клітини припиняється. На основі схеми регуляції клітинного поділу Х'югса можна уявити суть канцерогенезу.

Мутаційний канцерогенез. Припустимо, що мутагенний фактор призвів до порушення в гені-репресорі 1 і активний репресор 1 не може бути синтезований. В такому разі розгальмовується ген ініціатора клітинного поділу і починається реплікація ДНК. Клітини, що утворилися внаслідок поділу, не мають гена-репресора 1, внаслідок чого клітини продовжують реплікацію ДНК і під час поділу утворюється родина клітин, здатних до безмежного неконтрольованого поділу. Очевидно, це і є пухлинні клітини.

Аналогічно можуть призвести до необмеженого розмноження клітин мутації й інших генів даної регуляторної системи, наприклад, мутація гена, яким кодується ініціатор клітинного поділу, внаслідок якої він стає недоступним для гальмівного впливу гена-репресора 1.

Поряд з мутаційним можливий такий *епігеномний канцерогенез*, характерним для якого є набуття нормальною клітиною пухлинних властивостей у зв'язку з впливом на геном клітини факторів, які не належать до геному даної клітини і не спричинюють мутацію, однак створюють стійке порушення нормальної регуляції геному, яке

призводить до необмеженого росту.

Епігеномний вплив, який передається з покоління в покоління, може сформуватися, наприклад, під впливом вірусу, який інфікує вихідну клітину і потрапляє в кожную новоутворену клітину під час мітозу. Припустимо, що серед невеликої кількості генів вірусного геному є ген (онкоген Хюбенера і Годаро), який несе код клітинного гена-репресора 2. У віосному гені-репресорі 2, однак, немає коду через який ініціатор клітинного поділу, що утворюється у клітині, загальмував би його функцію, як це відбувається з нормальним клітинним геном-репресором 2. У такому разі зворотного зв'язку з вірусним геном немає. У клітині на нерепресованому вірусному гені-репресорі 2 синтезуватиметься репресор 2, що здатний вимикати роботу нормального гена-репресора 1, внаслідок чого розгальмовується синтез ініціатора клітинного поділу і клітина починає ділитись. Клітини, що утворилися, містять у собі вірусний геном, який потрапляє до них під час мітозу від вихідної клітини і підтримує порушення регуляції клітинного поділу і наступних поколіннях клітин. Є докази того, що онкогени пулинотворних вірусів справді ідентичні з клітинними факторами росту. Більше того, у клітинах сітківки ока виявлено ген-репресор клітинного поділу, який назвали Rb і спадковий дефект або гальмування якого призводить у дитини до розвитку злоякісної пухлини сітківки - ретинобластом.

Мутаційний і епігеномний механізми канцерогенезу можуть бути пов'язані. У клітині є спеціальні регуляторні гени, які репресують геном пухлинотворного вірусу. Отже, мутація може статися з репресорним геном клітини, внаслідок чого активується онкоген пухлинотворного вірусу, який вийшов з-під контролю, і відбувається епігеномна трансформація клітини. Таким чином, хімічні і фізичні фактори можуть не самі по собі викликати трансформацію, а сприяти активізації вірусного канцерогенезу.

Роль вірусів у канцерогенезі. В 1945 р. Л.О.Зільбер запропонував вірусно-генетичну теорію виникнення пухлин, згідно з якою механізм пухлинної трансформації полягає в тому, що геном вірусу проникає в геном клітини. Потім Хюбнер і Годаро показали, що онкогенні віруси С-типу виявляються у здорових тканинах тварин різних видів і передаються по вертикалі, тобто через зиготу. Однак пухлина при цьому не утворюється, мабуть, через те, що в процесі еволюції організм виробив гени, які репресують вірусний геном.

Для вбудування в геном клітини геному онкорнавірусів має значення «зворотна передача генетичної інформації». М.С. Гершензон (1960) і Темін (1964) показали, що передача спадкової інформації можлива не тільки від ДНК на РНК, а й у зворотному напрямі. Було виявлено особливий фермент, який за РНК, як за матрицею, здійснював синтез комплементарної ДНК. Фермент було названо транскриптазою, або РНК-залежною ДНК-полімеразою. В РНК-вмісних пухлинотворних вірусах була виявлена вірусна зворотна транскриптаза, а в геномах клітини - ДНК-коігії цих вірусів. Отже, виникла ідея профілактики і лікування хворих на пухлини, зумовлені онкорнавірусами, пригніченням зворотної транскриптази.

В геномі пухлинотворних вірусів є онкогени, які зумовлюють трансформацію

нормальних клітин на пухлині. Ці онкогени віруси захопили в геномі раніше інфікованих нами клітин, у яких ці нормальні гени брали й участь у регуляції клітинного поділу. Віруси, захоплюючи у свій геном нормальні клітинні гени - регулятори поділу, порушують регуляторні ділянки цих генів, отже, вірусні онкогени не підпорядковуються у клітині нормальним регуляторним взаємовідношенням.

Для того щоб розрізнити вірусні онкогени, протоонкогени, а також білки, що синтезуються на цих генах, користуються такою системою позначень: V - вірусний онкоген; C - клітинний протоонкоген; якщо продукт онкогена - простий білок, його призначають p, а якщо він перебуває у фосфорованому стані - pp; якщо являє собою складний білок, який складається з двох і більше поліпептидів, - P; далі позначають молекулярну масу скороченою кілодальтоном і в показнику степеня пишуть іменну назву онкогена з трьох букв (v=pp60^{src} -білок - продукт онкогена з вірусу саркоми Рауса у фосфорованій формі, 60 кД).

Механізм нормальної індукції клітинного поділу можна уявити в такому вигляді. Позаклітинний фактор росту з'єднується на мембрані клітини із специфічним для нього рецептором. Від рецептора сигнал передається молекулою провідника, яка проникає крізь мембрану всередину клітини, де активує внутрішньоклітинну частину рецептора; від останньої сигнал передається в ядро клітини, де спеціалізовані молекули, які активуються, активізують роботу одних генів та пригнічують інші гени. Виявилося, що як онкогени вірусами використовуються всі зазначені вище види молекул, які в нормі вмикають механізми клітинного поділу. 1. *Фактори росту*. Онкоген sis є геном, який кодує в-ланцюг ТФР. На відміну від нормального ТФР, який активується, з'єднуючись з рецептором на мембрані клітини, продукт вірусного онкогена виробляється вже в активному стані і сполучення з рецептором клітини для активації не потребує. 2. *Рецептори клітинних мембран*. Аналогами рецепторів клітинних мембран є продукти вірусних онко-генів src вірусу саркоми Рауса, egbV вірусів AEV, які викликають у птахів саркому і рак. Виявилося, що egbV є аналогом клітинного рецептора для епідермального фактора росту (ЕФР), його внутрішньоклітинною частиною, а за дією - протеїновою тирозиною кіназою (приєднує до тирозинових залишків протеїнів фосфатні групи, від чого функціональна активність фосфорованих білків різко змінюється). На відміну від нормального рецептора продукт вірусного онкогена виробляється в активному стані й імітує для клітини дію ЕФР. 3. *Передавачі сигналів*. Приклади вірусних онкогенів, які кодують аналоги передавачів сигналів у клітинах, є газ і РКС. 4. *Цитоплазматичні і ядерні білки*. В ядрах клітини виявлено продукти онкогенів v-mus, v-myb вірусів, які спричиняють мієлоїдний лейкоз у птахів, v-tjs вірусу осеосарком у мишей; дуже поширений онкогенний індуктор P⁵³. Продукти багатьох онкогенів ДНК-вмісних вірусів виявляються у ядрах клітин, що трансформуються: продукт E1A - регулятор транскрипції в ядрі й цитоплазмі; великий білок Т-вірусу SA40 - у ядрі ініціює синтез ДНК, впливає на транскрипцію, стабілізує індуктор P⁵³

За біохімічною активністю продуктів синтезу онкогени вірусів і відповідні їм

клітинні протоонкогени можуть бути поділені на такі групи. 1. *Тирозиновані протеїнкінази*: yes, fgr, fps, ros, fins, erbB, ser, abL. 2. *Серин-треонінові протеїнкінази* (фосфорують білки за радикалами амінокислот еерину й треоніну): mos, ml, raf. 3. *Родина ras онкогенів*, які походять від факторів росту дріжджів. Є активаторами аденілатциклази й гуанілатциклази, 4. *Індикатори поділу*, які діють через ядерні білки: myc, myb, fos. 5 *Аналоги факторів росту*: sis (аналог ТФР). Онкоген тус може виконувати роль промотора, тобто гена, який активує роботу поруч розміщеного гена. Виявилося, що коли онкоген тус входить в геном вірусу раку молочної залози, у лактуючих мишей, які дістали такий вірус, інтенсивно утворюється пухлина молочної залози, однак коли онкоген тус приєднується до генів, що контролюють вироблення імуноглобулінів, то в мишей розвивається лімфолейкоз.

Поряд з механізмами індукції, відкрито принципово інший механізм онкогенезу, пов'язаний з втратою репресора клітинного поділу Такий ген-репресор Rb є в клітинах сітківки ока, а його спадковий дефект призводить до обов'язкового розвитку ретинобластоми в дитини. Ген Rb міститься у людини в 13-й хромосомі у фрагменті Н38 смуги 13 q 14,1 і зчеплений з геном естерази D. Виявилося, що ретинобластома може бути індукована канцерогенними факторами у здоровому організмі, що має ген Rb, якщо канцероген зумовлює припинення функції гена Rb і зв'язування його продуктів.

Як формуються онкогени і пухлинотворність вірусів? 1. Зміни структури протоонкогенів, що призводять до нерегульованості їх, відбуваються при неповному захопленні цих протоонкогенів вірусами, коли відбувається відрив протоонкогена від його власних регуляторних ділянок або регуляторних ділянок інших клітинних генів. Відмінністю вірусних онкогенів від протоонкогенів є те, що протоонкогени в геномі клітини представлені двома генами-інтроном і екзоном, а у вірусних геномах виявляються тільки екзони протоонкогенів, тобто відбувається втрата істотної регуляторної частини клітинних генів.

Виявилося також, що вірусна зворотна транскриптаза припускає помилки при зчитуванні геному. Точкова мутація в онкогені вірусу, що зумовив доброякісну пухлину, перетворює вірус в індуктор злоякісних пухлин. Точкові мутації в онкогенах вірусів істотно впливають на різні сторони онкогенезу.

2. Особливим механізмом підвищення онкогенності є суперінфекція вірусом клітин, заражених раніше слабким штамом онкогенного вірусу. Між вірусами може відбуватись обмін генетичною інформацією, і дефектний вірус може дістати ген, якого не вистачає, або стимулятор своєї активності. Суперінфекція може призвести до розмноження слабого онкогенного вірусу або активізації функції його генів.

Припускають, що трансформація (ініціація) - процес багатостадійний, однак першою ланкою є іморталізація, тобто набуття здатності безмежно розмножуватись, як показує схема Х'югса.

Між початком дії трансформуючого і розвитком клінічно вираженої пухлини є латентний період, який у людини може тривати роками. Існування латентного періоду

зумовлене потребою вимкнення репресора, який у людини може тривати роками. Існування латентного періоду зумовлене потребою вимкнення репресора, який пригнічує активність вірусного геному (у разі вірусного канцерогенезу); переважанням на початку росту пухлини типів пухлинних клітин, які ростуть повільно; потребою промоції прихованих трансформованих клітин.

Промоція (активізація) є другим етапом у механізмі канцерогенезу. Трансформовані клітини можуть залишатись у тканині тривалий час у неактивній формі. Додаткова дія канцерогенним фактором, який сам не зумовлює трансформацію, але стимулює клітини до розмноження, призводить до того, що пухлинні клітини, які перебувають у латентному стані, починають ділитись, утворюючи пухлинний вузол.

Більшість канцерогенів є повними, тобто такими, що спричинюють і трансформацію і активацію. Однак в експерименті канцерогенез можна перетворити на двоетапний процес, коли трансформацію і промоцію можна вивчати окремо. Вдосліді Беренблюма-Моттрама мишам наносили на шкіру метилхолантрен у дозі 25 мкг, недостатній для відтворення пухлини протягом життя тварини. Потім змащували ту саму ділянку шкіри кртоновим маслом, яке саме ніколи пухлин не викликає. Однак в умовах даного досліді активізувало поділ клітин, трансформованих канцерогеном. У тварини почали утворюватись пухлини.

Існування латентних («що сплять») трансформованих клітин можна виявити і в досліді Фішера. У вену щура ввели 50 пухлинних клітин карциноми Уокера. Цієї дози не достатньо для індикації пухлини і протягом багатьох місяців після ін'єкції у щурів пухлини не розвивались. Однак якщо цим щурам кілька разів зробити розтин черевної порожнини і доторкнутись до печінки, то в печінці у них розвинеться карцинома Уокера.

Не всі речовини, які викликають запалення, є активаторами канцерогенезу. Так, розведені розчини іприту й кантаридину, які спричинюють лише слабе подразнення шкіри, виявили активну антиканцерогенну дію в умовах досліді Беренблюма-Маттрама. **Прогресія** - третій етап механізму канцерогенезу. Під прогресією розуміють стійкі якісні зміни властивостей пухлини в процесі її росту, переважно в бік малігнізації, що виникають під впливом кількох факторів.

1. У первинний канцерогенез, як правило, втягується не одна клітина, а кілька, що спричинює формування в пухлині кількох субкліній клітин. У пухлині, що росте в мінімальних умовах (харчування, кровопостачання, іннервація), постійно відбувається відбір найбільш життєздатних клітин. Певні клітини дістають перевагу. Під час росту пухлинної тканини в організмі змінюється гормональна регуляція, можливе вироблення антитіл проти клітин, що є в якій-небудь субклінії. В результаті з часом дістає перевагу одна із субкліній пухлинних клітин, які спочатку становила меншість.

2. Зміна генотипу й фенотипу клітин, що призводять до прогресії може бути пов'язана з продовженням дії на геном пухлинних клітин канцерогенного фактора.

3. Спонтанні мутації пухлинних клітин у разі зниження в них активності репаративних ферментів.

4. Набуття пухлинними клітинами нових властивостей, пов'язане з суперінфекцією пухлинотворними й непухлинотворними вірусами, полегшеною в пухлинних клітинах.

З практичної точки зору важливо, що прогресія у більшості випадків призводить до прискорення росту пухлин. Через гетерогенність пухлинних клітин під час хімотерапії спостерігається відбір клітин, стійких проти лікарських засобів.

ОСОБЛИВОСТІ ПУХЛИННОЇ ТКАНИНИ

У процесі канцерогенезу і прогресії клітини втрачають свою диференціацію, повертаючись ніби до ембріонального стану. Це явище називається *анаплазією*. Ознаки анаплазії є в біохімічних процесах пухлинних клітин (біохімічна анаплазія), у фізико-хімічному стані їх (фізико-хімічна анаплазія), в будові і функції (морфологічна і функціональна анаплазія). Відбувається також *метаплазм* - перетворення на нові клітинні форми.

В процесі трансформації в клітині поряд з порушенням регуляції клітинного поділу відбувається комплекс змін.

1. Клітини починають синтезувати нові фактори росту, різні у пухлинах як з різних тканин, так і з однією. Однак у всіх випадках фактори росту, індукція яких починається клітинами при перетворенні їх на пухлинні, належать до двох груп.

А. Фактори росту, що діють на самі клітини-продуценти і підтримують їх розмноження: глікопротеїн P52, інсуліноподібні фактори росту - ППФР-1 та ППФР-2, аналог тромбоцитарного фактора росту (ТФР) онкоген $p28^{sis}$, $v-ras$ та інші онкогени і протоонкогени. В клітинах, які зазнали канцерогенезу, встановлюється *аутокринна секреція* цих факторів росту, тобто клітини залишають їх у собі і цим підтримується безперервне розмноження. Невелика частина екскретованих факторів росту впливає на сусідні клітини цієї самої тканини.

Б. Фактори росту, призначені для клітин іншого типу, перед-усім для клітин стромы і судин. За допомогою цих факторів росту пухлинна тканина примушує інші клітини вростати в пухлинний вузол. Для фібробластів виробляється згаданий ТФР або його вірусний аналог $p28^{s.s}$, а також особливий фактор росту, який стимулює синтез колагену фібробластами - CSSFs (від англ. Collagen synthesis-stimulating growth factor). Для судин пухлинні клітини виробляють стимулятор росту ангіогенін, який виявляє активність у надзвичайно малих дозах, інсуліноподібні та інші фактори росту.

Продукція факторів росту для клітин іншого типу названа *паракринною*.

2. У пухлинних клітинах різко збільшується синтез і експресія рецепторів, передусім для факторів росту, наприклад $v-erbB$ для епідермального фактора росту (ЕФР).

3. Відбувається синтез ферментів, які руйнують компоненти сполучної тканини і судин, що зумовлює міграцію пухлинних клітин і метастазування. Сюди належить активатор плазміногену - дуже активний фермент, який не тільки безпосередньо діє

на субстрат, а й активує інші ферменти; колагеназа IV типу (а саме з колагену IV типу складається базальна мембрана судин), інші колагенази.

4. Значних змін у пухлинних клітинах зазнають цитоскелет, мікротрубочки, які входять у нього. Відбувається фосфорування білків цитоскелета - вінкуліну та інших, внаслідок чого змінюється функція цих білків, у пухлинних клітинах різко зменшується кількість міжклітинних контактів, що полегшує метастазування. Зникає контактне гальмування клітинного поділу.

5. Віявляється здатність пухлинних клітин утворювати фактори, дія яких протилежна дії активатора плазміногену, калагеноз. Це фактори, що індукують синтез колагенів різних типів, у тому числі IV, синтез інших інгредієнтів інтерстиціальної тканини і судинної сітки. Крім того, в пухлинних клітинах трапляється і власні ферменти, що синтезують компоненти інтерстиціальної тканини.

За допомогою факторів цієї групи пухлинні метастази закріплюються і ростуть в інших органах.

Біохімічні особливості пухлинної тканини.

В основі біохімічних особливостей пухлинної тканини лежать *зміни генетичної регуляції клітини*. Внаслідок репресії одних генів припиняється синтез зв'язаних з ними ферментів, структурних білків та інших; дерепресія інших генів призводить до того, що в клітині з'являються нові типи білків, ізоферментів. Як правило, репресується вироблення ферментів і білків, які дають змогу клітині виконувати спеціалізовану функцію, і активуються шляхом депресії ті ферменти, які забезпечують клітинний поділ.

Канцерогенні фактори потенційно здатні виконувати не лише розклад регуляції клітинного поділу, а й порушення функції інших структурних і регуляторних генів. Тому в пухлинній клітині спостерігається раптова депресія синтезу речовин, наприклад гормонів, які в нормі не утворюються в даній тканині. Так, у первинній карциномі легень може бути виявлений синтез кортикотропіну або гонадотропіну, в пухлинах нирок - тироксину. З тієї самої причини в пухлинах може втрачатись вироблення якого-небудь ферменту або здійснюватись утворення нового. Характерно, однак, що різні пухлини наближаються одна до одної за комплексом ферментів, які входять до їхнього складу, причому цей комплекс тим менший, **чим** більша дедиференціація клітин.

Найважливішою біохімічною особливістю пухлинної клітини є *активація синтезу нуклеїнових кислот*. У пухлинних клітинах порівняно з нормальними змінюється набір ДНК-полімераз. Серед трьох видів **ДНК**-полімераз у пухлинах зменшується кількість ДНК-полімерази 3, яка використовує як матрицю нативну ДНК, і збільшується кількість ДНК-полімерози 2, здатної будувати ДНК не лише за нативною, а й за денатурованою матрицею.

У пухлинних клітинах якісно і кількісно змінюється синтез білків. До білків, синтез яких у пухлинних клітинах різко збільшується, належать протеїни мітотичного

апарату, в тому числі великомолекулярний білок веретена. В нормі вміст білків у мітотичному апараті становить до 11% кількості їх у клітині, а в пухлині кількість їх підвищується до 30%.

Змінюється метаболізм білків. Знижується здатність пухлинних клітин до переамінування й дезамінування амінокислот, інколи не утворюються деякі ферменти, які беруть участь в обміні амінокислот. У більшості пухлин зростає захоплення амінокислот з крові і синтез білка. Катаболізм білка знижується настільки, що навіть в організмі, який голодує, білок пухлини не бере участі в загальному обміні. Більше того, радіологічним методом було доведено, що коли тканини організму, який голодіє, втрачають амінокислоти, пухлина «привласнює» їх собі. Все це дало змогу охарактеризувати пухлину як «пастку для азоту». Через втрати ферментів може втрачатися здатність до синтезу деяких незамінних амінокислот, наприклад L-аспарагіну.

Особливе місце в біохімії пухлин займає обмін вуглеводів і вироблення енергії. В пухлинах нерідко значно збільшується швидкість гліколізу, інтенсивний гліколіз не є специфічною особливістю пухлин. Однак коли порівняти активність ферментів гліколізу в пухлині і в первинній тканині, то спостерігається збільшення активності основних ферментів гліколізу - гексокінази, фосфофруктокінази та піроваткінази. В пухлинах відбувається аеробний гліколіз, тобто розпад вуглеводів до шрувату і перетворення його на молочну кислоту при наявності кисню - *негативний ефект Пастера*. Водночас у більшості нормальних тканин спостерігається гальмування перетворення тарувату на молочну кислоту при наявності кисню і зниження інтенсивності гліколізу. Варбург сформулював гіпотезу про те, що причиною злоякісної трансформації клітин є фактори, які перешкоджають одержанню клітинами енергії від окислення, внаслідок чого клітині змушені переходити на гліколіз. Сьогодні посилення гліколізу слід розглядати не як причину виникнення пухлин, а як наслідок канцерогенезу, складної перебудови синтезу й регуляції функції ферментів.

Пухлина інтенсивно захоплює глюкозу з крові. Навіть при підвищенні вмісту глюкози в крові до 16,7 ммоль/л (300 мг%) кров, що відтікає від пухлини, не містить глюкози (В.С.Шапот). Цю здатність пухлини пов'язують із зміною активності трансфераз гексоз: знижується активність регульованої глюкокінази і різко активується гексокіназа, яка менш чутлива до гормональної глюкокінази і різко активується гексокіназа, яка менш чутлива до гормональної регуляції. Енергія, яку одержують пухлинні клітини від гліколізу, достатня для забезпечення синтезу нуклеїнових кислот і клітинного поділу.

У пухлинах також змінюється окиснення (тканинне дихання). В основному існує тенденція до зниження дихання пропорційно ступеню диференціації клітин. При цьому спостерігається ефект Кребтрі - пригнічення окиснення при навантаженні глюкозою, що може бути результатом «боротьби» могутньої гліколітичної системи ферментів пухлини з її окисними ферментами за неорганічний фосфат, інші субстрати й коферменти.

Антигенні особливості пухлини.

За своїм антигенним складом пухлинна тканина відрізняється від нормальної тканини, від якої вона походить. Так, у пухлинах можуть бути виявлені антигени, властиві для ембріональних тканин (пухлинно-ембріональні антигени). Г./Аблев показав це на прикладі гепатоми, в якій він виявив білок а-фетопротеїн. За наявністю цього білка в крові можна діагностувати пухлину печінки до появи клінічних ознак її. У пухлинах вірусного походження з'являється індуковані вірусами агенти, специфічні для даного вірусу й однакові у різних пухлинах і в різних індивідумів.

Випадкові агенти виникають в індукованих пухлинах внаслідок мутацій. Якщо під впливом одного канцерогену в організмі виникає кілька первинних пухлин, то вони можуть виробляти різні випадкові антигени так само, як і різні комплекси ферментів.

Поява в організмі пухлинних клітин не обов'язково призводить до розвитку пухлинного процесу. Клон пухлинних клітин потрапляють гад контроль імуннокомпетентної тканини і в результаті імунних реакцій клон з якими-небудь антигенними відмінностями усувається. Отже, ріст пухлинної тканини спостерігається внаслідок здатності пухлинних клітин уникати імунологічного контролю.

Механізми, які дають змогу уникнути імунологічного контролю, такі.

1. Прогресія пухлини супроводжується втратою частини антигенів, які є в нормальній клітині, - так званим антигенним спрощенням, що може сприяти виживанню пухлинних клітин і досягнути такого ступеня, коли повністю втрачаються тканинносспецифічні антигени, до яких у кожному організмі певного виду існує толерантність.
2. Поява в пухлинній тканині фетальних антигенів не викликає імунної реакції внаслідок того, що до цих агентів є імунологічна толерантність.
3. Маскування антигенів пухлин. Так, клітини хоріонепітеліоми мають нейтральну полісахаридну капсулу.
4. У деяких пухлинах виявлено антигенні детермінанти, які запобіжно стимулюють Т-супресори, що призводять до гальмування імунної реакції проти пухлини.
5. Канцерогенні фактори можуть спричинити імунодепресію.
6. Перевантаження імунної системи та пригнічення імунної відповіді пухлинною тканиною після досягнення певної маси.

Однак, незважаючи на всі механізми уникнення пухлини від імунологічного нагляду, трансформовані клітини руйнуються в організмі і клінічний прояв пухлини відбувається значно рідше, ніж трансформація клітини.

Механізми імунного захисту організму проти пухлини. Для боротьби з пухлиною в організмі існують механізми, які поділяють на адаптивні і неадаптивні. *Адаптивні механізми* - це класичні імунні реакції, що здійснюються Т- і В- лімфоцитами проти пухлинних клітин, якщо на цих клітинах є антигени. Поява нових антигенів пухлини може бути зумовлена кількома факторами: 1) мутацією під впливом канцерогенів; 2) індукцією пухлини вірусами (вірусні антигени); 3) депресією генів, що призводять до появи в пухлинних клітинах незвичайного для вихідної тканини ферменту, гормону

або зародкового антигену; 4) зміною антигенів головного комплексу гістосумісності (МНС) внаслідок мутацій або порушення регуляції генів. У імунній відповіді можуть брати участь лімфоцити, як обмежувані антигенами МНС, так і необмежувані, при цьому наслідки залежать від кількості і якості експресованих антигенів МНС. Якщо в процесі канцерогенезу в пухлинних клітинах змінюються антигени гістосумісності класу I (НЬА-А, НЬА-В, НЬА-С), такі клітини будуть розпізнані і знищені Т-кілерами без попередньої імунної реакції. Так же само відбуватиметься у разі змін антигенів класу II (НЛА-В). Але в цьому випадку антигени, що не входять до МНС, не будуть розпізнані на пухлинних клітинах, оскільки Т-хелпери мають антигенне обмеження і розпізнають антигени тільки на клітинах, у яких однакові з Т-хелперами антигени класу II (НЛА-Д). Якщо антигени класу II на пухлинних клітинах та імуноцитах однакові і немає додаткових антигенних відзнак, блокується можливість імунної атаки і вмикання механізмів адаптивного імунітету. Антигени гістосумісності класу III (компоненти комплекменту) потрібні для активізації В-кілерів.

До *неадаптивних* (що здійснюється без участі антитіл) механізмів захисту проти пухлин входять: 1) природні кілери (МК); 2) туморне-кротизуючий фактор (ТНФ) лімфоцитів, який руйнує клітини та судини пухлин і дія якого посилюється інтерфероном V; 3) лімфоїдний токсин (ЛТ) лімфоцитів; 4) цитотоксичний фактор природних кілерів (ЦФГК); 5) лізосомні ферменти лейкоцитів. Крім того, неадаптивні механізми втягуються в адаптивні через Fc-фрагменти імуноглобулінів і активацію комплекменту.

Фізико-хімічні особливості пухлинної тканини. Зміна фізико-хімічних властивостей пухлинних клітин є здебільшого результатом біохімічної перебудови пухлинної тканини. Інтенсивний гліколіз призводить до накопичення молочної кислоти. При навантаженні вуглеводами рР у пухлинній тканині може знизитись до 6,4. У пухлині підвищений вміст води, а інколи й деяких електролітів, зокрема солей калію. Вміст кальцію і магнію знижений, співвідношення К/Са підвищене. За рахунок гідrataції і збільшення вмісту іонів водню, а також деяких електролітів електропровідність пухлинної тканини збільшена. Зменшена при цьому в'язкість колоїдів. Спостерігається збільшення негативного заряду клітин пухлини, величина якого наближається до величини заряду лімфоцитів. Було висловлене припущення, що через схожість зарядів лімфоцити меншою мірою здатні контролювати пухлинну тканину, ніж нормальну, тому не атакують пухлинні мутанти. Збільшення негативного заряду, пухлинних клітин відбувається за рахунок збільшення кількості електронегативних радикалів нейрамінової кислоти у зовнішній мембрані клітин.

Ступінь фізико-хімічної анаплазії відповідає ступеневі дедиференціації і швидкості росту.

Функціональні особливості пухлинної тканини. Функціональна анаплазія виявляється у втрап функцій, які клітини здатні були виконувати до трансформації. Наприклад, у гепатомі припиняється синтез жовчних пігментів, у значно дедиференцшованих пухлинах, які швидко ростуть, втрачаються первинні специфічні

функції. Частково диференційовані пухлини, які зберегли здатність здійснювати деякі специфічні для первинної тканини процеси, втрачають контроль над ними. Так, у пухлині мозкової речовини надниркових залоз (феохромоміома) спостерігається неконтрольований синтез адреналіну. У пухлинах статевих органів може частково зберігатись чутливість до гормональної регуляції. Поряд з дедиференціацією і зниженням ефективності контролю у пухлинних клітинах може відбуватись незвичайний для первинної тканини процес, наприклад синтез глікозаміногліканів або гормонів, зокрема глікокортикоїдів пухлиною легень.

Злоякісність пухлини. Здатність пухлинних клітин до безмежного неконтрольованого розмноження ще не визначає неминучість загибелі організму в разі росту пухлини, оскільки хірургічне видалення пухлинного вузла забезпечує повне вилікування. Однак цьому може перешкоджати злоякісність пухлини, яка характеризується *інфільтративним (інвазивним) ростом і здатністю метастазувати*.

Для злоякісних пухлин характерними є також більш виражена, ніж у доброякісних, *тканинна анаплазія* і здатність виконувати загальне глибоке виснаження організму - *кахесію*. На злоякісні можуть перетворюватись доброякісні пухлини.

Інфільтративний ріст і утворення метастазів пов'язані з порушенням у пухлинній тканині міжклітинних зв'язків. У пухлинах і культурах пухлинних клітин спостерігається зниження або відсутність контактного гальмування. Коли в культурі тканини нормальні клітини двох сусідніх ділянок, розмножуючись в напрямку росту, доторкуються одна до одної, ріст тканини і поділ клітин на цій ділянці припиняється. Пухлинні клітини в таких випадках продовжують рости, утворюючи багатошарові ділянки. Відсутність контактного гальмування дає змогу пояснити здатність злоякісних пухлин до інфільтративного росту, тобто до проростання у здорову тканину. В основі контактного гальмування в нормі, очевидно, лежить вплив з боку мембран на регуляцію поділу клітин. Цей механізм у пухлинних клітинах втрачається.

Метастазування складається з таких етапів: відриву пухлинної клітини від сусідніх клітин; руху в тканини, розплавлення при цьому компонентів сполучної тканини і стінки судин; перенесення з кров'ю або лімфою; прикріплення до стінки судини в новому місці; індукції росту сполучної тканини і судин в новоутворену пухлинну тканину. Серед механізмів і факторів, які зумовлюють метастазування на різних його етапах, можна виділити основні.

1. Припинення міжклітинних контактів, зміна рецепторів мембрани і набуття рухливості значною мірою пов'язані із змінами білків цитоскелета, зокрема з їх фосфоруванням протеїнікіназами, якими є значна кількість продуктів онкогенів і фактори росту. Відбувається також зміна регуляції генів, які кодують білки цитоскелета і рецептори мембрани.

2. У клітинах які трансформуються, відбувається синтез активатора плазміногену - ферменту, що інтенсивно руйнує компоненти основної речовини сполучної тканини і судинної стінки, а також активує ферменти інших біологічно активних систем,

зокрема ішазміноген. У пухлинних клітинах утворюються колагенази, які руйнують колаген різних типів, у цьому числі IV, з якого складається базальна мембрана судин. Пухлинні клітини, що не мають плазміногену, виробляють фактор, що залучає моноцити, ферменти яких розріджують матрикс і створюють можливість для пухлинних клітин метастазувати. Аналогічно пухлинні клітини залучають тканинні базофіли, ферменти яких, зокрема серинова протеаза й металпротеїназа, також сприяють розщепленню магрікса, а гепарин посилює дію анногеніну і вrostання судин у пухлину тканину.

3. Існують катепсини як вбудовані в мембрані пухлинних клітин, так і у вільному стані в міжклітинній рідині пухлинної тканини.

4. Пухлинні клітини мають набір факторів, які активують у сполучнотканинних клітинах синтез колагену, глікопротеїнів та інших компонентів основної речовини і розмноження цих клітин, вросання в пухлинний вузол.

5. Пухлинні клітини виділяють ангіогенін та інші фактори росту судин, що забезпечує кровопостачання пухлинної тканини.

6. У мембранах пухлинних клітин, на відміну від нормальних, радикали нейромінової кислоти, глікопротеїнів, а-D-глюкопіранозиду і N-ацетил-D-галактозаміну залишаються відкритими. Білок конканавалін А, а також лектини завдяки наявності відкритих радикалів, аглютинують пухлинні клітини. Якщо пухлинні клітини обробити розщепленим надвоє конканаваліном А, який блокує відкриті радикали мембран, не викликаючи аглютинації, то вони деякий час ростуть так само, як нормальні. Все це дає підставу припустити, що порушення мембран пухлинних клітин і поява в них відкритих радикалів перешкоджають утворенню щільних контактів між пухлинними клітинами і сприяють інфільтративному росту і утворенню метастазів. Однією з причин розкриття в пухлинах радикалів і порушення мембран є збільшення сіалтрасферази, яка переносить радикали глікопротеїнів.

При змішуванні в культурі тканини невеликої кількості пухлинних клітин з нормальними перші діляться і ростуть, як нормальні. Очевидно, пухлинні клітини при цьому втрачають здатність посилити сигнали про гальмування іншим клітинам, але самі здатні певною мірою сприймати гальмівні сигнали, які посилюються нормальними клітинами. У раковому вузлі створюються умови для перевантаження пухлинних клітин та інвазивного росту їх.

Вплив пухлини на організм. Залежно від локалізації пухлини та її метастазів можуть виникнути різноманітні патологічні процеси в організмі. Так, пухлини органів травної системи викликають гяжкі порушення травлення і живлення. Рак шлунка супроводжується пригніченням секреторної функції цього органа. Внаслідок недостатнього надходження і засвоєння їжі при цьому розвивається голодування організму.

Крім прямого ураження органів пухлиною та її метастазами, існують інші шляхи впливу злоякісних пухлин на організм, наприклад токсичними речовинами, що викликають порушення обміну речовин, яке нерідко призводить до глибокого

виснаження організму - ракової кахексії.

В організмі в разі пухлинного процесу знижена активність каталази - ферменту, який каталізує реакцію розпаду пероксиду водню. Вивчаючи причини цього явища, Накахара і Фукуора виділили з пухлини людини фракцію, яка при веденні мишам зумовлювала зниження рівня каталази в печінці. Ця речовина була названа токсого르몬ом. Згодом було виділено високоактивний кристалічний поліпептид з молекулярною масою 4000. Очищений препарат токсого르몬у викликає у хворих на пухлини зниження вмісту каталази в печінці і нирках; зниження вмісту заліза в крові, на який токсого르몬 впливає у 200-500 разів сильніше, ніж на активність каталази, розвиток анемії через пригнічення еритропоезу; гіпертрофію надниркових залоз та інволюцію виличкової залози; збільшення селізинки й печінки.

З пухлини в організм надходять недоокиснені продукти обміну. У нейтралізованому стані вони виводяться нирками. У нормі в сечі співвідношення кількості вуглецю й азоту (C/N) становлять 0,7, при пухлинному процесі - 0,9 і вище. Це свідчить про збільшене виділення із сечею недоокиснених продуктів (дизокеидативна карбонурія).

Частина ферментів пухлини переходить у прилеглі тканини внаслідок підвищеної проникності клітинних мембран, а також некрозу пухлинної тканини. При цьому в крові або інших рідинах організму виявляються синтезовані пухлиною ферменти, а також інші в крові у хворих на остеогенну саркому зростає у 20-40 разів; підвищення її активності спостерігається також у процесі росту гепатоми. Збільшення вмісту у крові кислої фосфатази спостерігається при пухлинах передміхурової залози, а підвищення активності глюкозофосфатізомерази - у хворих на рак молочної залози. При різних пухлинах збільшується вміст у крові альдолози, деяких ізоформ лактатдегідрогенези, знижується активність холінестерази та рибонуклази. Слід зазначити, що зміни ферментів крові не завжди специфічні для того чи іншого виду пухлини. Особливі зміни в організмі спостерігаються при пухлинах, у яких відбувається безконтрольний синтез гормонів або інших біологічно активних речовин. У разі синдрому Золлінегера-Еллісона в пухлині підшлункової залози спостерігається інтенсивний синтез гастрину (гормону слизової оболочки шлунка, активного стимулятора секреції шлункового соку). Синтез гастрину, не властивий для підшлункової залози, є наслідком аномальної функції відповідного гена, який функціонує безконтрольно, поза зв'язком з природними механізмами регуляції синтезу шлункового гастрину. Безперервна стимуляція шлункової секреції пухлинним гормоном призводить до розвитку виразкової хвороби шлунка.

Аналогічно у феохромоцитомі секретується адреналін, що спричинює розвиток гіпертонічної хвороби.

Роль організму як цілого в пухлинному процесі Організм справляє вплив на пухлинний процес на всіх етапах. З огляду на канцерогенез процеси, які відбуваються в організмі, можуть мати подвійне значення; або індукувати, або гальмувати виникнення пухлин.

Відомі передракові стани - захворювання, за яких значно зростає частота розвитку пухлин, наприклад рак шийки матки у хворих на ерозію її слизистої оболочки.

Спадкові властивості організму зумовлюють особливості реакції на канцерогенні фактори і виникнення пухлин. Наприклад, виведення інбредні лінії тварин, стійких проти впливу канцерогенів. Видові, статеві, тканинні та інші особливості організму визначають варіанти метаболізму і дії хімічних канцерогенів, а також відмінності імунних реакцій проти пухлинотворних вірусів і мутантних клонів пухлинних клітин. В результаті деякі види організмів нечутливі до виліву пухлинотворного вірусу, в інших цей вірус викликає розвиток пухлини. У чоловіків частіше спостерігається рак шлунка, а в жінок -ракорганів статевої сфери.

Значний вплив на пухлинний процес має гормональна регуляція. Гормони можуть виступати в ролі канцерогенів та індикувати розвиток пухлини або полегшувати її перебіг. Пухлини, що ростуть, нерідко виявляють особливу чутливість до гормональної регуляції. Так, ріст різних пухлин гальмується під впливом інсуліну, дефіциту соматотропну, посилюється при гіпофункції щитовидної залози, а також в результаті впливу деяких статевих гормонів. Внаслідок варіабельності змін у пухлинних клітинах спостерігаються різні реакції їх на гіпер- або гіпосекрецію гормонів. Тоді як при гіперсекреції інсуліну розвиток багатьох пухлин пригнічується, в експерименті спостерігали інсулінозалежну карциному молочної залози, яка була індукована ДМБА. Без інсуліну ця пухлина рости не може.

Тканина злоякісних пухлин у більшості випадків не іннервується. Нервові закінчення розміщуються в стромі - нормальній сполученій тканині. Однак і тут іннервація недостатня.

Оскільки діяльність нервової системи пов'язана з ендокринною регуляцією, порушення її може призвести до змін гормональної регуляції, що спричиняє розвиток пухлин.

У зв'язку з нагромадженням факторів про участь нервової системи в органогенезі і трофічний вплив її на тип будови іннервованої тканини, наприклад м'язової, можна припустити, що в деяких випадках порушення функцій нервової системи пов'язане, прямо чи опосередковано, з процесами канцерогенезу і прогресування пухлини. Особливе значення при цьому має вплив медіатора симпатичної нервової системи адреналіну на регуляцію мітотичної активності тканин. Кількість мітозів у тканині перебуває під контролем репресорних гормонів - кейлонів, які виробляються в клітинах, що діляться. Чим більше в цій тканині клітин, які діляться, тим вища концентрація кейлонів, тим сильніше гальмується мітотична активність решти клітин. Припускають, що таким способом в організмі підтримується постійна кількість клітин. Враховуючи роль нервової системи в регуляції клітинного поділу 1, отже в механізмах канцерогенезу, важливо, що активність кейлонів виявляється в поєднанні з адреналіном. У пухлинній тканині цей механізм регуляції поділу клітин порушується.

Однак організм має засоби захисту від канцерогенних факторів. Це насамперед

функція органів і систем, які захоплюють, знезаражують і виводять канцерогени, захищають клітини і макромолекули від впливу пероксидів і продуктів радіолізу; імунна система й фагоцитоз. Крім того, є особливі механізми захисту:

система репаративних ферментів, яка ліквідує порушення генів і відновлює їх нормальну структуру після мутації (ендонуклеази); клітинні інгібітори синтезу нуклеїнових кислот (інтерферон); очевидно, гени які репресують вірусний геном, та ін.

Лікування хворих на пухлини. Природні кілери виявляють цитотоксичність не до всіх клітин. С.А.Розенберг з колегами застосували для стимуляції аутогенних лімфоцитів лімфокін -грансгенний інтерлейкін 2 (Іл 2), синтезований мікроорганізми, яким ввели ген цього лімфокіну. Іл 2 додавали до лімфоцитів крові хворих на іноперабельш форми різних пухлин з метастазами. Під впливом Іл 2 лімфоцити розмножуються, активується їх функція. Потім кожному хворому вводили його власні активовані лімфоцити (1,8 - 18,4* Ю¹⁰ клітин) разом з Іл 2. Поєднане введення активованих аутогенних лімфоцитів і лімфокіну привело до регресії пухлин, у тому числі метастазів, у 11 з 25 хворих. У однієї хворої на меланому досягнуто повноговилікування, в тому числі зникнення метастазів у кістках.

Автори відкрили при цьому нову субпопуляцію лімфоцитів, названу ним лімфокін-активованими кілерами (ЛПК), вплив на які за допомогою Іл 2 викликає ефективну цитотоксичну активність відносно пухлин, стійких проти природних кілерів у звичайних умовах. Ефективність лікування ігідтверджена в різних країнах на багатьох сотнях іноперабельшних хворих.

Другий метод був застосований групою Т. Такворіан при лейкозі: у хворих брали кістковий мозок, проти лейкозних клітин діставали моноклональні антитіла (відібрали хворих, чиї лейкозні клітини експресували антиген В1), за допомогою антитіл очищали кістковий мозок від лейкозних клітин, опромінювали хворого випалювальною дозою іонізуючого випромінювання і вводили кожному його власний кістковий мозок. Результат: у 34 хворих із 45 спостерігалась ремісія без підтримуючої терапії, яка тривала близько 52 місяців, у середньому - 11 місяців. Крім імунологічних методів, за допомогою яких уперше досягнуто повневилікування окремих хворих на пухлини з порушеними метастазами, ведуться пошуки й інших методів патогенетичного лікування, спрямованих на блокаду дії онкогенів, відновлення регуляції розмноження трансформативних клітин і запобігання утворенню метастазів.

Лекція № 7

Тема: Патофізіологія обміну речовин. Патофізіологія водно-сольового обміну : дисгідрії набряки . Особливості порушення кислотно-лужного балансу : ацидоз , алкалози . Особливості порушення білкового, жирового, вуглеводного обмінів: етіологія , патогенез.

Мета:

- Ознайомити здобувачів з сучасним визначенням ушкодження ВСО, КЛР та інтегральних механізмів в разі пошкодження, здобувач повинен знати загальні механізми порушення регуляції ВСО, КЛР при ушкодженні та механізми розвитку патологічних станів, що є основними ланками патогенезу даного процесу; повинен вміти визначити роль осмо- та волюморегуляції в патогенезі порушення ВСО, роль багатьох органів (нирок) в патогенезі порушення КЛР; відрізнити власне патологічні прояви і захисно-компенсаторні реакції при порушенні ВСО та КЛР.
- Формування у здобувачів логічного і професійного мислення; підкреслена роль екологічних чинників в розвитку порушення ВСО, КЛР; забезпечено засвоєння здобувачами провідного значення вітчизняних клінічних та науково-дослідних шкіл в розробці проблем патофізіології ВСО та КЛР.

Основні поняття: Дисгідрії, дегідратація, гіпергідратація, набряк, гіперпаратиреоз, ацидоз , алкалоз, буферна система,

План і організаційна структура лекції:

Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ПОРУШЕННЯ ВОДНО-МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ.

Вміст води в організм дорослої людини становить у середньому 60% маси тіла, коливаючись від 45 (у гладких літніх людей) до 70% (у молодих чоловіків). Більшість води (35-40% маси тіла) міститься всередині клітин (інтрацелюлярна рідина). Позаклітинна (екстрацелюлярна) рідина становить 15-25% маси тіла і поділяється на внутрішньосудинну (5%), міжклітинну (12-15%) і ірапсцелюлярну (1-3%).

Протягом доби людина випиває близько 1,2 л води, з їжею в організм надходить близько 1 л, до 300 мл води утворюється в процесі окиснення харчових речовин. За нормального водного балансу стільки ж води (близько 2,5 л) виділяється з організму: нирками (1-1,5 л), через випаровування шкірою (0,5-1 л) і легеньми (близько 400 мл), а також з калом (50-200 мл).

Сталість об'єму і осмолярності позаклітинної рідини підтримується регуляторними механізмами, головним ефекторним органом яких є нирки. Подразнення осморецепторів гіпоталамічної ділянки (при підвищенні осмолярності крові), а також волюморекторів лівого передсердя (при зменшенні об'єму крові) посилює звільнення вазопресину (АДГ) надзоровим і пришлуночковим ядрами гіпоталамуса. Вазопресин посилює реабсорбцію води в каналцях нефронів.

Подразнення рецепторів привідної артеріоли нирки (у разі зменшення ниркової течії крові, крововтрати) і натрієвих рецепторів щільної плями юкстагломерулярного комплексу (у разі дефіциту натрію) посилює синтез і звільнення реніну. Ангіотензин, що утворюється під впливом реніну, збільшує викид наднирковими залозами альдостерону, який підвищує реабсорбцію натрію. Зменшений об'єм позаклітинної рідини та ангіотензин стимулюють також центр спраги, розміщений у латеральній ділянці гіпоталамуса.

Антидіуретичним і антинатрійуретичним механізмам протистоять діуретичні й натрійуретичні, головними факторами яких є реномедулярні простагландини і атріальний натрійуретичний фактор (АНФ, атріо-пептид). АНФ синтезується у клітинах лівого передсердя і є пептидом, що складається з 28 амінокислот. Він підвищує діурез і натрійурез, розслаблює непосмуговані м'язові волокна судин і знижує артеріальний тиск. Вміст АНФ у лівому передсерді та секреція його в кров збільшуються після надмірного вживання води і солі; внаслідок розтягнення передсердь; підвищення артеріального тиску, а також при стимуляції α -адренорецепторів і рецепторів вазопресину.

Зазначені механізми функціонують постійно і забезпечують відновлення водно-електролітного балансу після крововтрати і зневоднення, у разі надлишку води в організмі, а також зміни осмотичної концентрації позаклітинної рідини. Однак у хворому організмі ці пристосувальні механізми можуть бути "введені в оману" і тоді вони вмикаються в патологічний процес як його найважливіший патогенетичний фактор (зменшення маси крові в лівому передсерді і артеріальному руслі при недостатності серця).

Порушення обміну води й електролітів прийнято поділяти на зневоднення (дегідратація) і затримання води в організмі (гіпергідратація). Залежно від змін осмотичної концентрації (співвідношення води й електролітів) де- і гіпергідратацію поділяють на три види: ізоосмолярну, гіпоосмолярну й гіперосмолярну. Нормальна осмотична концентрація крові і міжклітинної рідини становить близько 0,3 осмоль/л.

Зневоднення.

Зневоднення (дегідратація, гіпогідрія, ексикоз) розвивається у тих випадках, коли виділення води перевищує надходження її в організм (негативний водний баланс). Причиною може бути порушення надходження води в організм (водне голодування, розлад ковтання, атрезія стравоходу, коматозний стан та ін.) або підвищена втрата її (понос, блювання, крововтрата, поліурія, гіпервентиляція, збільшене потовиділення, втрата рідини з ексудатом - опік тощо), а також поєднання цих порушень. У разі зневоднення втрачаються насамперед іони натрію та позаклітинна рідина, а при більш тяжкому його ступені - іони калію і внутрішньоклітинна рідина.

Зневоднення спричинюється до тяжких наслідків, які пов'язані із зменшенням об'єму циркулюючої крові (гіповолемія) і підвищенням її в'язкості (порушення кровообігу і мікроциркуляції, колапс).

Порушення кровообігу призводить до гіпоксії тканин, яка впливає передусім на центральну нервову систему. Це може виявитись у потьмаренні свідомості, галюцинаціях, розвитку коматозного стану. Порушуються також функції нервових центрів, ритм дихання, підвищується температура тіла.

Значне зниження артеріального тиску може супроводжуватись порушенням фільтрації в клубочках нефронів, олігурією, гіперазотемією і не-газовим ацидозом. У відповідь виникають компенсаторні реакції. Так, гіповолемія і зниження течії крові у нирках сприяють гіперпродукції вазопресину й альдостерону. Під впливом цих гормонів посилюється реабсорбція води і натрію в канальцях нефронів. Зниження фільтраційного тиску також зумовлює зменшення діурезу. Про велике значення нирок при цьому свідчить те, що зменшення діурезу у п'ять разів (до рівня "обов'язкової кількості сечі") ще не порушує виведення продуктів азотистого обміну.

Особливо тяжко переносить зневоднення дитячий організм. Це зумовлене високим вмістом у дітей екстрацелюлярної рідини, низькою концентраційною здатністю нирок, відносно великою площею поверхні шкіри, великою частотою дихання і недосконалістю регуляторних механізмів. Внаслідок цього у дітей перших двох років життя зневоднення

(при кишковому токсикозі, гіпервентиляції та ін.) настає частіше, ніж у дорослих, і є грізним ускладненням, яке нерідко призводить до смерті.

Ізоосмолярна дегідратація розвивається у випадках еквівалентної втрати води й електролітів. Це спостерігається іноді при поліурії, кишковому токсикозі, а також у ранні строки після гострої крововтрати і характеризується зменшенням об'єму екстрацелюлярної рідини без зміни її осмолярності.

Гіпоосмолярна дегідратація спостерігається у випадку переважного виведення солей, передусім за рахунок втрати секретів шлунка і кишок (понос, блювання), а також підвищеного потовиділення, якщо втрата води відновлюється питтям без солі. Зниження осмотичного тиску у позаклітинному середовищі призводить до переходу води у клітини, внаслідок чого гіповолемія, згущення крові і порушення кровообігу особливо виражені. Зневоднення і втрата електролітів нерідко призводять до порушення кислотно-основного стану. Так, зневоднення у разі втрати шлункового соку, супроводжуючись виведенням хлоридів та іонів H^+ , призводить до алкалозу. Втрата панкреатичного або кишкового соку, який містить більше натрію і гідрокарбонатів, навпаки, зумовлює ацидоз.

Гіперосмолярна дегідратація розвивається у тих випадках, коли втрата води перевищує втрату електролітів (передусім натрію): при гіпервентиляції, посиленому виділенні поту і слини (піт і слина гіпотонічні відносно крові), а також у разі поносу, блювання й поліурії, коли компенсація втрати води надходженням її в організм недостатня. Об'єм позаклітинної рідини зменшується, разом з тим зростає її осмотична концентрація. В дію вступає компенсаторний механізм - посилення продукції вазопресину, що обмежує втрату води ренальним і екстраренальним шляхам. Іноді приєднується і другий механізм компенсації: зменшення позаклітинного простору, яке

стимулює секрецію альдостерону, що призводить до затримання натрію і ще більшого зростання гіперосмолярності.

Збільшенням осмотичного тиску позаклітинної рідини зумовлюється переміщення до неї води із клітин. Зневоднення клітин спричинює нестерпне відчуття спраги, посилений розпад білків, підвищення температури тіла, а іноді - потьмарення свідомості, кому. Для відновлення водно- електrolітної рівноваги при гіперосмолярному ексікозі доцільно вводити 5% розчин глюкози або гіпотонічні сольові розчини.

Підвищене виведення води з організму спостерігається у хворих на не- цукровий діабет. Гіпофізарна форма хвороби характеризується поліурією - підвищеним виділенням сечі (5-10 л і більше) з низькою відносною густиною при відсутності глікозурії.

Основним фактором патогенезу є зменшення синтезу вазопресину, який посилює реабсорбцію води в каналцях нефрона. Внаслідок втрати води підвищується осмотична концентрація у позаклітинному просторі.

Подразнення осморорецепторів призводить до спраги. У разі недостатнього надходження води в організм дегідратація може бути незначною. При некомпенсованій поліурії виникає зневоднення організму.

Причиною розвитку цієї форми нецукрового діабету може бути пухлина (переважно метастатична), запальний процес, саркоїдов або травма, коли внаслідок ураження нейрогіпофіза, ніжки гіпофіза або ядер гіпоталамуса порушується синтез вазопресину.

Друга форма хвороби - первинна полідипсія психогенного походження, яка супроводжується вторинною поліурією.

Третьою формою хвороби є нефрогенний нецукровий діабет (звичайно спадковий), в основі якого лежить недостатність рецепторів вазопресину на контралюмінальній стороні дистальної частини каналців нефрона. Характеризується зниженням продукції в епітелії каналців циклічного 3',5'-АМФ і зменшенням проникності каналців для води.

Надмірне накопичення води в організмі.

Позитивний водний баланс (гіпергідратація, гіпергідрія) спостерігається після надмірного введення води в організм, а також у разі порушення видільної функції нирок і шкіри, обміну води між кров'ю і тканинами, регуляції водно-мінерального обміну.

В експерименті на тваринах гіпоосмолярну гіпергідратацію (водне отруєння) можна спричинити повторним введенням води у шлунок. Одноразове водне навантаження у здорових тварин звичайно не зумовлює тяжких наслідків. Дослідження показали, що при надмірному введенні води в кров, навіть в об'ємі, який дорівнює масі крові, масова частка води в крові мало змінюється. Це зумовлене затриманням води в печінці, м'язах, селезінці, шкірі, а також посиленим виведенням її з організму. Однак у разі порушення регуляції водного обміну вже незначне водне навантаження може призвести до гіпергідратації. Гак, експериментальне водне отруєння можна спричинити водним навантаженням на фоні введення вазопресину, альдостерону або видалення надниркових залоз. Та обставина, що адреналектомовані тварини, які звичайно гинуть від втрати солей натрію і зневоднення, погано переносять водне навантаження, пояснюється зниженням артеріального тиску (а отже, і клубочкової фільтрації) після видалення надниркових залоз.

При водному отруєнні збільшується кількість води і знижується осмотичний тиск в обох "відсіках", тобто у поза- і внутрішньоклітинному, однак найбільше значення має підвищене надходження води всередину клітин внаслідок порушення нормального співвідношення між концентрацією іонів натрію і калію по обидва боки клітинної мембрани, що є наслідком зниження рівня натрію у плазмі крові.

У клініці водне отруєння може спостерігатися при рефлексній анурії а також у другій стадії гострої недостатності нирок. Ознаками його є го- просвіт артеріол і тонус прекапілярних сфінктерів (кініни, біогенні аміни, продукти метаболізму та ін.). Зростання фільтраційного тиску може бути зумовлене також різко негативним тиском у міжклітинному просторі. Так, при опіку негативний тиск міжклітинної рідини може досягати -30 мм рт. ст. (-4 кПа) внаслідок випаровування води з поверхні і зміни колоїдів, що спричинює появу розтискних сил. Цей механізм вважають головним у патогенезі набряку при опіку шкіри.

Набряк посилюється у разі зниження градієнта осмотичного тиску між кров'ю і міжклітинною рідиною, яке виникає передусім внаслідок гіпо- протеїнемії (протеїнурія, голодування, цироз печінки) за рахунок зменшення онкотичного тиску крові; накопичення осмотично активних речовин (іони білки, продукти метаболізму) в міжклітинному просторі; підвищення онкотичного тиску міжтканинної рідини, що, у свою чергу, посилює фільтрацію. Звичайно посилення фільтрації за типом оберненого зв'язку зумовлює компенсаторне підвищення лімфовідтоку і зниження онкотичного тиску міжтканинної рідини внаслідок видалення білків з лімфою (лімфа містить в середньому 20 г/л білка). Через це онкотичний тиск міжтканинної рідини найпомітніше підвищується при блокаді лімфовідтоку. Слід зазначити, що гідрофільність тканинних колоїдів залежить від концентрації іонів НГ. Зокрема, зсув рН у кислий бік зумовлює набухання паренхіматозних елементів і дегідратацію сполучної тканини; у лужний бік - гідратацію сполучної тканини.

Надлишок іонів натрію у міжклітинному просторі спостерігається після надмірного приймання натрію хлориду і у разі порушення функцій нирок. Однак у патогенезі набряку більше значення, ніж надмірна кількість натрію хлориду, має активне затримання натрію в організмі, яке є результатом спрацювання патологічно змінених механізмів регуляції водно-мінерального обміну.

Затримання натрію є однією з найсильніших пристосувальних реакцій організму, що склалися в процесі еволюції тварин і захищають їх від тяжких наслідків втрати крові. Як тільки від втрати крові зменшується її загальний об'єм у судинах, рефлексно активізуються гіпофіз, кора надниркових залоз і нирки, щоб утримати в організмі натрій, воду і тим самим збільшити масу крові. Це відбувається не тільки при кровотечі або дефіциті натрію, а й тоді, коли артеріальний тиск знижується або кількість циркулюючої крові зменшується з інших причин. Така ситуація складається, наприклад, у разі декомпенсації серця, коли застій крові імітує дефіцит її, при склерозі судин нирок та інших патологічних станах. Так виникає "помилка регуляції", яка посилює набряк.

Важливу роль у розвитку набряку відіграє підвищення проникності стінки судин. Гідростатичний, онкотичний та осмотичний тиск впливають на різні процеси в організмі лише за певного стану проникності стінки судин. Підвищення проникності супроводжується виходом білків

ловний біль, нудота, блювання, судороги; внаслідок розвитку коми може настати смерть.

Гіперосмолярна гіпергідратація може розвиватися після пиття солоної (морської) води. В результаті осмотичний тиск в екстрацелюлярному середовищі підвищується і рідина переміщується з клітин у внутрішньоклітинний простір. Розвиваються тяжкі порушення, зумовлені дегідратацією клітин і подібні до таких при гіперосмолярному зневодненні. Однак суворе обмеження в питті сприяє адаптації до солоної води і серйозних порушень може не бути.

Ізоосмолярна (ізотонічна) гіпергідратація трапляється рідко. Може спостерігатись протягом деякого часу після введення надмірних кількостей ізотонічних розчинів.

Затримання води, пов'язане з порушенням регуляції водно-мінерального обміну, спостерігається у разі зниження продукції АНФ і гормонів щитовидної залози (мікседема); збільшення продукції вазопресину, інсуліну, який підвищує гідрофільність тканинних колоїдів, а також у разі вторинного гіперальдостеронізму.

Надмірна кількість рідини звичайно не затримується в крові, а переходить у тканини, передусім у позаклітинне середовище, що виражається у розвитку прихованих або виражених набряків.

Набряк (oedema) - надмірне накопичення рідини в міжклітинному просторі внаслідок порушення обміну води між кров'ю і тканинами. Накопичення позаклітинної рідини в порожнинах тіла називають водянкою (hydrops); водянку черевної порожнини - асцитом (ascites), плевральної порожнини - hydrothorax, шлуночків мозку - hydrocephalus, перикардіальної порожнини - hydropericardium. Накопичена незапальна рідина називається трансудатом.

Набряк - типовий патологічний процес, який виникає при багатьох захворюваннях. У механізмі розвитку набряку відіграють роль порушення водного балансу, мікроциркуляції, лімфовіттоку, зміна гідростатичного і осмотичного, особливо колоїдно-осмотичного (онкотичного) тиску, підвищення проникності стінки капілярів, а також розлад нервової і гуморальної регуляції водно-мінерального обміну.

Найчастіше причиною підвищення венозного тиску в умовах патології є пороки клапанів серця, які призводять до недостатності серця і застою крові у венах. Венозний тиск підвищується також при здавлюванні і закупорюванні (тромбоз) вен, порушенні їх клапанного апарату, під час тривалого стояння.

Однак фільтраційний тиск в капілярах може підвищуватись без істотних змін венозного тиску. Це спостерігається у разі порушення мікроциркуляції: розширення артеріол і звуження венул. Такі порушення нерідко виникають під впливом гуморальних факторів, які регулюють

з крові в інтерстиціальне середовище, зниженням онкотичного тиску плазми крові і підвищення його в міжклітинному просторі. Тому підвищення проникності стінки капілярів є передумовою розвитку набряку.

Зі ступенем проникності стінки капілярів тісно пов'язана інтенсивність лімфоутворення. Підвищене лімфоутворення і прискорене відтікання лімфи відіграють компенсаторну роль у механізмі набряку: через лімфатичні судини повертається в кров не тільки міжтканинна рідина, а й профільтрований білок. Утруднене відтікання лімфи, навпаки, посилює розвиток набряку. Встановлено, що венозний застій, який супроводжується підвищенням тиску у верхній порожнистій вені, зумовлює

рефлекторний спазм лімфатичних судин. Крім того, міжтканинна рідина, яка накопичується в процесі набряку, здавлює лімфатичні судини, замикаючи порочне коло, що спричинює прогресування набряку.

Гормональні фактори в регуляції порушень водно-мінерального обміну перебувають у тісному зв'язку з нейрогенними. Цей взаємозв'язок виражений у гіпофізарно-адреналовому механізмі, який відіграє важливу роль у розвитку різних видів набряку.

Залежно від причин і механізму виникнення розрізняють набряк внаслідок ураження серця (недостатності кровообігу), нирок, печінки, а також кахетичний, запальний, токсичний, нейрогенний, алергічний, лім- фогенний та ін.

Набряк внаслідок ураження серця (застійний набряк) спричинюється здебільшого венозним застоєм і підвищенням венозного тиску, що супроводжується посиленням фільтрації плазми крові в капілярах. Гіпоксія, що розвивається, призводить до порушення трофіки і проникності стінки судин. Велике значення має також рефлекторно-ренін-адреналовий механізм затримання води.

Набряк внаслідок ураження нирок. У патогенезі набряку при гломерулонефриті первинного значення надають зменшенню клубочкової фільтрації, що призводить до затримання води в організмі. Підвищується також реабсорбція натрію в каналцях нефронів, у чому, очевидно, певна роль належить вторинному гіперальдостеронізму, оскільки антагоніст альдостерону - спіронолактон (синтетичний стероїд) дає діуретичний і натрійуретичний ефект. Певну роль у механізмі розвитку набряку при гломерулонефриті відіграє також підвищення проникності стінки капілярів. У разі нефротичного синдрому на перший план виступає фактор гіпо- протеїнемії, яка поєднується з гіповолемією, що стимулює вироблення альдостерону.

У розвитку *набряку внаслідок ураження печінки* важливу роль відіграє гіпопротеїнемія, зумовлена порушенням синтезу білків у печінці. Певне значення має підвищення продукції або порушення інактивації альдостерону. В розвитку асцити при цирозі печінки вирішальну роль відіграє

утруднення кровообігу в печінці і підвищення гідростатичного тиску в системі ворітної вени.

Причинами *кахетичного, або голодного, набряку* є аліментарна дистрофія (голодування), гіпотрофія у дітей, злоякісні пухлини та інші виснажливі захворювання. Найважливішим фактором його патогенезу є гі- попротеїнемія, зумовлена порушенням синтезу білків, і підвищення проникності стінки капілярів, пов'язане з порушенням трофіки.

У патогенезі *запального і токсичного набряку* (при дії отруйних речовин, укусах бджіл та інших комах) першорядну роль відіграє порушення мікроциркуляції в осередку ураження і підвищення проникності стінки капілярів. У розвитку цих порушень важливу роль відіграють звільнені вазоактивні речовини-посередники: біогенні аміни (гістамін, серотонін), кініни (брадикінін та ін.), аденозинфосфорні кислоти, похідні арахідонової кислоти (простагландини, лейкотрієни) тощо.

Нейрогенний набряк розвивається внаслідок порушення нервової регуляції водного обміну, трофіки тканин і судин (ангіотрофоневроз). Сюди належать набряк кінцівок у разі геміплегії і сириномієлії, набряк обличчя при невралгії трійчастого нерва і набряк Квінке. Поряд з нейрогенними фактором у патогенезі набряку Квінке має значення

також алергічний компонент. У походженні нейрогенного набряку важливу роль відіграє підвищення проникності стінки судин і порушення обміну в уражених тканинах.

Алергічний набряк виникає у зв'язку із сенсibiliзацією організму та алергічними реакціями (кропив'янка, алергічний висип, ураження суглобів та ін.). Патогенез алергічного набряку багато в чому схожий з патогенезом набряку запального і нейрогенного. У порушеннях мікроциркуляції та проникності стінки капілярів поряд із звільненням біологічно активних речовин відіграє роль утворення імунних комплексів.

У розвитку набряку різного походження слід розрізнити дві стадії. У першій стадії надлишкова рідина, яка надходить у міжтканинний простір, накопичується переважно в гелеподібних структурах (колагенові волокна і основна речовина сполучної тканини), збільшуючи масу немо-більної, фіксованої, міжтканинної рідини. Коли маса фіксованої рідини збільшується приблизно на 30%, а тиск досягає атмосферного, починається друга стадія, що характеризується накопиченням вільної міжтканинної рідини. Ця рідина здатна переміщуватись у міжтканинному просторі під впливом сили тяжіння і дає симптом ямки під час надавлювання на набряклу тканину.

Вплив факторів, які спричинюють набряк, до певної міри може компенсуватися захисними механізмами, до яких належать негативний тиск міжтканинної рідини - в окремих місцях до -0,8 кПа (-6 мм рт. ст.); підвищення у 20-25 разів лімфовідтоку при підвищенні тиску міжтканинної рідини до рівня атмосферного (цей механізм може компенсувати збільшення фільтраційного тиску на 0,92 кПа (7 мм рт. ст.)); вимивання білків при підвищенні лімфовідтоку, здатне знизити онкотичний тиск міжтканинної рідини.

Підсумковий показник дії цих механізмів становить 2,27 кПа (17 мм рт. ст.). Вважають, що набряк розвивається лише тоді, коли даний показник перевищує 2,27 кПа. Так, для розвитку набряку під впливом лише підвищення фільтраційного тиску потрібне збільшення його не менш як на 2,27 кПа. При поєднанні підвищення фільтраційного і зниження онкотичного тиску обидва фактори разом повинні перевищувати цю величину.

Стан, за якого резерв захисних механізмів знижений, а видимий набряк не розвинувся, називається переднабряком.

Наслідки набряку залежать від його ступеня та локалізації. Значне накопичення рідини спричинює стискування тканин, порушення їхньої трофіки і функцій. Особливо небезпечний набряк мозку і легень. Скупчення рідини у порожнинах тіла порушує функцію сусідніх органів (утруднення дихання внаслідок водянки плевральної порожнини та ін.).

Порушення мінерального обміну.

Маса мінеральних речовин в організмі становить близько 4% маси тіла. Вони містяться у розчиненому стані у вигляді електролітів в екстра- та інтрацелюлярному середовищах, у зв'язку з білками, у складі різних органічних сполук, а також у мінеральній фазі обвапнованих тканин (кісток і зубів). Значна частина кальцію, фосфору, натрію та інших мінеральних речовин скелета утворюють лабільну фракцію, яка може бути мобілізована для компенсації розладів мінерального обміну.

Електроліти, розчинені в рідинах організму, забезпечують сталий осмотичний тиск внутрішнього середовища, а співвідношення їх багато в чому визначає кислотно-

основний стан. Тому порушення обміну електролітів тісно пов'язане з розладом водного обміну і кислотно-основного балансу.

Порушення обміну натрію, калію, магнію. Натрій - головний катіон позаклітинного середовища, разом з відповідними аніонами (передусім СГ) він становить у ньому понад 90% осмотично активних речовин. Концентрація іонів Na^+ в екстрацелюлярній рідині досягає 140 ммоль./л, тоді як у внутрішньоклітинному середовищі - лише близько 20 ммоль/л. Загальна маса натрію в організмі людини перевищує 100 г (приблизно 0,14% маси тіла), причому більш як третина її зосереджена в кістках. Лабільна фракція становить близько половини натрію обвапнованих тканин і за своєю масою у 2-3 рази перевищує масу натрію у внутрішньосудинній рідині. За нормальних умов добовий баланс натрію, який надходить в організм з їжею і питвом, становить 4-5 г. Більшість натрію виділяється з організму з сечею (75-95%) і потом (2-10%).

Порушення обміну натрію тісно пов'язане з порушенням водної рівноваги. Негативний баланс натрію можливий у разі підвищеної втрати його з сечею, потом, травними секретами (понос) або ексудатом (опік). Особливо велике значення має порушення реабсорбції натрію в канальцях нефронів, яке спостерігається при недостатньому синтезі альдостерону (аддісонова хвороба), надмірній продукції АНФ у передсердях, простагландинів E_2 і B (простацикліну) у нирках, а також під впливом салуретиків - інгібіторів карбоангідрази (діакарб), похідних бензотіадіазину (дихлотіазид) та ін.

Втрата організмом натрію призводить до виходу з клітин іонів K^+ , порушення діяльності серця, скелетних і непосмугованих м'язів. Розвивається м'язова адинамія, втрачається апетит. Дефіцит натрію через натрієві рецептори, що локалізуються в гіпоталамусі і нирках, стимулює біосинтез і секрецію альдостерону, який затримує натрій в організмі.

Позитивний баланс натрію розвивається при надмірному споживанні солі, порушенні виведення натрію нирками (гломерулонефрит, тривале вживання глікокортикоїдів), а також у разі надмірної продукції альдостерону, який посилює реабсорбцію натрію в канальцях нефронів, травному каналі, слинних і потових залозах. Молекулярний механізм дії альдостерону пов'язують з генетичною індукцією синтезу ферментів, які беруть участь у трансмембранному перенесенні іонів K^+ .

Надлишок солей натрію в організмі сприяє розвитку запальних процесів, затриманню води, а також розвитку артеріальної гіпертензії.

Вміст калію у позаклітинному середовищі становить 4-5 ммоль/л, у внутрішньоклітинному - 110-150 ммоль/л. Загальний вміст калію в організмі - 4000-6000 ммоль (156-235 г). Дві третини його припадає на м'язи і понад 5% - на скелет.

Добовий баланс калію становить близько 110 ммоль (до 4 г). Порушення цього балансу тісно пов'язане з порушенням обміну натрію. Так, надлишок калію посилює виведення натрію і води з організму, а нестача його зумовлює порушення, подібні до ефекту надлишку натрію.

Негативний баланс калію може розвинути внаслідок недостатнього надходження його з їжею, у разі втрати його з блювотними масами або при поносі, тривалому лікувальному застосуванні кортикотропіну та глікокортикоїдів, а також при гіперальдостеронізмі.

Негативний баланс калію призводить до гіпокаліємії, яка супроводжується алкалозом, тобто при дефіциті іонів K^+ підвищується виведення нирками H^+ . Гіпокаліємія може довго компенсуватись за рахунок переходу калію у кров з клітин. Тривала гіпокаліємія спричинює зниження вмісту калію у клітинах, м'язову слабкість, зниження моторики шлунка і

кишок, судинного тонусу, тахікардію. ЕКГ при гіпокаліємії характеризується збільшенням інтервалу С)-Т і зниженням амплітуди зубця Т.

Затримання калію в організмі може спостерігатись у разі надлишку його в їжі, а також внаслідок порушення виділення іонів K^+ нирками. В експерименті значне затримання калію можна спостерігати в адрналек- томованих тварин, у клініці - при гіпофункції кори надниркових залоз (аддісонова хвороба) й ацидозі.

Затримання калію в організмі може призвести до гіперкаліємії, яка супроводжується брадикардією і парезом м'язів. Можлива зупинка серця в діастолі. Гіперкаліємія розвивається також внаслідок виходу калію з клітин (тканинний розпад, дефіцит інсуліну тощо).

Магній є другим за концентрацією катіоном внутрішньоклітинного середовища (13 ммоль/л). Він необхідний для дії деяких ферментів, що каталізують розпад вуглеводів, а також для дії фосфатаз і фосфофераз. В організмі людини близько 1000 ммоль (24 г) магнію, половина якого - в кістках. Концентрація магнію у плазмі крові становить 1 ммоль/л.

Гіпермагніємія можлива у разі споживання їжі, багатой на магній (зелені частини рослин, квасоля, горох та ін.), внаслідок ацидозу і порушення виділення магнію нирками (уремія). При цьому розвиваються депресія і сон (магнезіальний наркоз).

Гіпомагніємія іноді спостерігається при панкреатиті внаслідок порушення всмоктування магнію (утворення нерозчинних солей з жировими кислотами). Клінічно, як і гіпокальціємія, вона проявляється тетанією.

Порушення вмісту хлоридів і гідрокарбонатів. Хлориди. Загальний вміст хлору в організмі становить близько 2400 ммоль (85 г). Хлор є головним аніоном позаклітинної рідини, де його концентрація становить 100-105 ммоль/л. Порушення обміну хлоридів звичайно розвивається паралельно з порушенням балансу натрію і води.

Гідрокарбонат (HCO_3^-) є другим за значенням аніоном позаклітинного середовища, де його концентрація становить 25-30 ммоль/л (у внутрішньоклітинному середовищі - близько 10 ммоль/л). Вміст гідрокарбонатів змінюється при порушеннях кислотно-основного стану.

Порушення обміну кальцію і фосфору. Вміст кальцію в організмі дорослої людини становить близько 20 г на 1 кг маси тіла, більшість якого (понад 98%) міститься в кістках і зубах. У обвапнованих тканинах фіксується також близько $3L$ усього фосфору організму. Тісний зв'язок обміну кальцію і фосфору зумовлений тим, що вони утворюють нерозчинні сполуки типу оксиапатиту $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, які становлять основу кристалічної структури обвапнованих тканин (кісток і твердих тканин зубів).

Порушення кальцій-фосфорного обміну можуть виявлятися розладом всмоктування кальцію і фосфатів у кишках, порушенням обвапнування кісток й зубів, а також відкладенням фосфорно-кальцієвих солей у м'яких тканинах.

ПОРУШЕННЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СТАНУ.

Сталість рН внутрішнього середовища є обов'язковою умовою існування вищих організмів. Вона забезпечується певним співвідношенням кислот і основ (кислотно-основний стан - КОС) у біологічних середовищах, у разі порушення якого (вихід рН за межі 6,8-7,8) організм гине. Порушення КОС спостерігаються при багатьох захворюваннях, обтяжують перебіг їх і підлягають корекції. Залежно від напрямку змін рН крові порушення КОС виходить за межі норми (7,35-7,45), ацидоз або алкалоз називають компенсованим. Якщо регуляторні механізми недостатні і відхилення рН стають значними, то такі стани називають декомпенсованими.

За механізмом розвитку ацидоз або алкалоз буває газовим (респіраторним), в основі якого лежать порушення обміну і транспорту CO_2 , і негазовим, що є наслідком накопичення в організмі нелетких продуктів кислого і основного характеру.

Корекція змін рН в організмі здійснюється за допомогою фізико-хімічних і фізіологічних механізмів регуляції. Першими, поряд з розведенням кислот і основ позаклітинною рідиною, реагують буферні системи крові. Біологічний буфер складається з кислого (донор H^+) і основного (акцептор H^+) компонентів, співвідношення між якими при нормальному рН є величиною сталою. Виходячи з цього, хлороводнева (соляна) кислота, наприклад, є сильнішою за вугільну, а аніон Cl^- порівняно з HCO_3^- має менш виражені основні властивості, оскільки слабкіше утримує біля себе іони водню.

Основними буферами організму є: гідрокарбонатний, який переважно в крові; фосфатний - у нирках та інших тканинах; білковий і гемоглобіновий. Залежно від того, де функціонує буфер, - у рідкому середовищі чи в клітинах, до складу його входять відповідно іони K^+ . Гідрокарбонатний буфер не має великої ємності, однак є найбільш лабільним з буферів. Тому визначення його компонентів як індикаторів КОС (напруженість CO_2 у крові, що відображує концентрацію вугільної кислоти, і вміст гідрокарбонату) має велике діагностичне значення. Буферні властивості білків пов'язані з їх амфолітністю. Найбільш ємним буфером є гемоглобіновий. На його частку припадає до 75% усієї буферної ємності крові. Гемоглобін, як відомо, є білком-амфолітом, буферні властивості якого пов'язані здебільшого з існуванням двох його форм: окисненої і відновленої. В окисненій формі гемоглобін виявляє свої кислотні властивості (тобто властивість дисоціювати з віддачею іонів H^+) і в 70-80 разів сильніший, ніж у відновленій. Замість відданих іонів водню окиснений НЬ зв'язує відповідно більше, ніж відновлений, іонів калію з KHCO_3 , який міститься в еритроцитах. Відновлений НЬ, що виконує роль основи, навпаки, приєднує іони водню і віддає іони калію. Крім того, 10-15% CO_2 із тканин гемоглобін транспортує у вигляді нестійкої сполуки карбгемоглобіну. У разі потреби він може транспортувати близько 30% CO_2 .

Головні клітинні буфери - це білковий і фосфатний. Буферна система здатна нейтралізувати надлишок як кислот, так і основ в організмі, переводячи їх у форму, зручну для виведення. Оскільки продукти цих реакцій також є кислотами і основами, хоч і слабкішими, зсув рН тільки пом'якшується, але не ліквідується. Повна нормалізація КОС відбувається тільки за допомогою фізіологічних механізмів, які виводять кислоти і основи з організму і відновлюють нормальне співвідношення компонентів буферних систем. Це відбувається переважно за рахунок дихального механізму (забезпечується виділення летких продуктів) і нирок (виводяться нелеткі

речовини). Значно менша роль у цьому шлунка, кишок, шкіри. Участь легень у відновленні рН виявляється зміною їх вентиляції, інтенсивність якої регулюється pCO_2 і рН крові.

Нирки здійснюють регуляцію вмісту кислот і основ в організмі за рахунок трьох основних процесів.

1. *Ацидогенез* (секреція іонів H^+ епітелієм каналців нефрона і виведення їх із сечею шляхом перетворення основних фосфатів на кислоти, а також еккреція слабких органічних кислот). Секреція іонів H^+ забезпечується складною роботою епітелію каналців нефрона, де постійно за участю вугільної карбоангідрази з CO_2 і води утворюється вугільна кислота. Вона потім дисоціює на іони водню, які активно секретуються в просвіт каналців, та аніони HCO_3^- . Інтенсивність секреції іонів H^+ залежить від кількості CO_2 в клітинах, а отже, від pCO_2 в крові. Для запобігання значному зниженню рН сечі (нижче 4,5 гине епітелій ниркових каналців) вільні іони H^+ у ній зв'язуються. Якщо зв'язування відбувається за допомогою NH_4PO_4 (основного компонента фосфатного буфера), то перетворення його в NH_2PO_4 зумовлює деяке підвищення кислотності сечі, однак меншою мірою, ніж вільні іони водню. Звільнені при цьому катіони натрію реабсорбуються і спрямуються в кров у складі $NaHCO_3$. Кількість кислого фосфату і слабких органічних кислот (кетонові тіла, молочна, лимонна та інші кислоти) визначає титраційну кислотність сечі.

2. *Амоніогенез*. Посилення амоніогенезу спостерігається у разі значного зниження рН сечі. Цей процес полягає в утворенні аміаку з глютаміну та інших амінокислот в епітелії каналців нефрона і наступному зв'язуванні ним іонів H^+ . Катіон амонію, що утворився, реагує з аніоном сильної кислоти (звичайно з хлором). Амонійна сіль NH_4Cl виводиться з сечею, не знижуючи її рН. Катіон амонію здатний заміщувати значну кількість катіонів натрію в сечі, які реабсорбуються в кров замість секретованих іонів водню, і це є одним із шляхів збереження гідрокарбонату в організмі.

3. *Реабсорбція гідрокарбонату*. Гідрокарбонат, який фільтрується у нефроні, звичайно не виявляється у вторинній сечі. Проходячи через каналці, він віддає катіон натрію замість секретованих іонів водню і перетворюється на вугільну кислоту, яка розщеплюється до CO_2 і води. Сеча при цьому не змінює своєї реакції. Джерелом утворення HCO_3^- , яка віддає свої іони H^+ в обмін на CO_2 крові у разі підвищення його напруженості і CO_2 , який дифундує із сечі. Аніон HCO_3^- , що залишився в клітинах після відщеплення іонів водню, приєднує реабсорбований катіон і у вигляді $NaHCO_3$ поповнює кількість гідрокарбонату крові, який надійшов у сечу після фільтрації. Як видно, в процесі реабсорбції гідрокарбонату аніон HCO_3^- не транспортується, а назад в кров надходить лише катіон Na^+ .

Ацидоз. Газовий ацидоз розвивається у разі надлишку в організмі вуглекислоти внаслідок порушення виведення її легеньми. Причиною цього найчастіше є зниження альвеолярної вентиляції (захворювання легень або пригнічення дихального центру наркотичними засобами, барбітуратами). Крім того, газовий ацидоз виникає при вдиханні сумішей з високим вмістом CO_2 . Надлишок CO_2 у крові зумовлює підвищення концентрації H_2CO_3 , яка утворюється в еритроцитах. Співвідношення $H_2CO_3/NaHCO_3$ стає більшим за 1/19. Компенсація в цьому разі полягатиме у відновленні цього співвідношення за рахунок зменшення вмісту вугільної кислоти і

збільшення вмісту гідрокарбонатів. Вирішальна роль у компенсації газового ацидозу належить гемоглобіновому (меншою мірою білковому) буферу і ниркам.

Надлишок іонів H^+ , які утворюються у процесі дисоціації вугільної кислоти, значною мірою утримується в еритроцитах відновленим гемоглобіном, який виконує роль основи. Частина аніона HCO_3^- , що звільнився, зв'язується з катіоном K^+ гемоглобіну, однак у більшій кількості (частково в обмін на іони Cl^-) він надходить у плазму, де сполучається з іонами натрію (з $NaCl$, білків, фосфатів). За рахунок цього підвищується вміст гідрокарбонату. Деяка кількість іонів водню при газовому ацидозі зв'язується з білками, які поводять себе у даному випадку як основи. Отже, більшість надлишку CO_2 у крові перетворюється на гідрокарбонат під впливом вугільної ангідрози еритроцитів і гемоглобінового буфера (меншою мірою білкового).

Роль нирок у компенсації газового ацидозу полягає в посиленні секреції іонів H^+ . Кислотність сечі підвищується. Амоніогенез може бути дещо збільшеним.

У тому разі коли ацидоз довго не ліквідується, виражена гіперкапнія може призвести до вторинних ушкоджень. Так, спазм артеріол спричинює підвищення артеріального тиску і тим самим утруднює роботу серця. Спазм ниркових судин знижує утворення сечі. Судини головного мозку під впливом CO_2 , навпаки, розширюються, внаслідок чого підвищується внутрішньочерепний тиск. Значна концентрація CO_2 в крові підвищує збудливість блукаючого нерва, а це, у свою чергу, може призвести до зупинки серця, а також до спазму бронхіол та посилення секреції слизу в них, що додатково утруднює дихання. Іноді газовий ацидоз ускладнюється негазовим, оскільки розлад дихання звичайно призводить до недостатнього надходження кисню в організм і накопичення в тканинах недоокиснення продуктів обміну.

Негазовий ацидоз є найбільш грізною формою порушень КОС, яка найчастіше зустрічається. Він розвивається у разі накопичення в крові нелетких кислих продуктів обміну внаслідок надмірного утворення, недостатнього виведення або надмірного введення їх в організм (глибока гіпоксія, цукровий діабет, голодування, тяжке ураження печінки і нирок тощо). Причиною негазового ацидозу може бути також значна втрата гідрокарбонатів у складі лужного кишкового соку. Найшвидше і тяжко розвивається негазовий ацидоз при кисневому голодуванні внаслідок глибоких порушень кровообігу (зупинка серця, шок, колапс та ін.). Неминучим ускладненням у таких випадках є ослаблення виведення з крові CO_2 і приєднання газового ацидозу.

Нейтралізація високої концентрації іонів H^+ , яка має компенсаторне значення, відбувається насамперед зв'язуванням їх $NaHCO_3$ - основним компонентом гідрокарбонатного буфера. В результаті спостерігається зменшення кількості $NaHCO_3$, що вступає в реакцію, утворення вугільної кислоти і натрієвої солі нейтралізованої кислоти. При цьому змінюється співвідношення між чисельником і знаменником у формулі гідрокарбонатного буфера у бік переважання чисельника. Відновлення їх нормального стану за рахунок збільшення концентрації $NaHCO_3$ і зменшення H_2CO_3 відбувається у міру подальшого розвитку компенсаторних реакцій. Нестача гідрокарбонату у плазмі (це головний показник негазового ацидозу) компенсується значною мірою за рахунок обміну іонів між еритроцитами і плазмою: надлишок вугільної кислоти реагує з $NaCl$ з утворенням $CaHCO_3$, іонів H^+ , Cl^- ; іони хлору переходять в еритроцити. Відновлення гідрокарбонату відбувається почасти за рахунок

взаємодії вугільної кислоти з основами інших буферних систем (білкової, фосфатної), а також реабсорбції його в нирках.

Головним механізмом ліквідації надлишку вугільної кислоти в організм є гіпервентиляція легень. Будучи нестійкою, вугільна кислота під впливом карбоангідрази еритроцитів розпадається на CO_2 і H_2O . Висока концентрація CO_2 (як і зниження рН) збуджує дихальний центр, спричинюючи гіпервентиляцію легень. Цьому механізму, як і гідрокарбонатному буферу, належить вирішальна роль у компенсації негазового ацидозу.

У зв'язуванні надлишку іонів водню крім гідрокарбонатного буфера певну роль відіграє і білковий. Частково іони H^+ в обмін на K^+ переміщуються з плазми в еритроцити і клітини тканин, що призводить до гіперкаліємії. Іони водню проникають у кісткову тканину, обмінюючись на іони натрію і кальцію. У плазмі крові зростає концентрація катіонів K^+ , Ca^{2+} .

Зміна видільної функції нирок при негазовому ацидозі має менше значення, ніж гіпервентиляція легень. Оскільки pCO_2 в крові знижене, зменшується і активність залежних від нього процесів в епітелії каналців нефрона - секреція іонів H^+ і пов'язана з нею реабсорбція гідрокарбонату. Значно підвищується титраційна кислотність сечі за рахунок фільтрації нелетких органічних кислот, що спричинюють ацидоз (кетонові тіла, молочна кислота та ін.); зростає виділення амонійних солей.

Підтримання кислотно-основної рівноваги може досягатися ціною зміни функцій інших систем. Так, зменшення pCO_2 може призвести до розладу дихання, а також до зниження тону судин, яке зумовлює зменшення ниркової течії крові, а отже, і сечоутворення. Виділення іонів K^+ , Ca^+ з клітин і кісткової тканини в обмін на H^+ і наступна втрата їх із сечею можуть стати причиною аритмії серця, пригнічення нервово-м'язової збудливості, декальцинації кісток тощо.

Алкалоз. Газовий алкалоз розвивається у разі зниження pCO_2 в крові внаслідок гіпервентиляції легень. Причинами цього можуть бути вдихання розрідженого повітря на висоті, ураження мозку, які супроводжуються збудженням дихального центру, надмірна штучна вентиляція легень за допомогою апарата.

Компенсаторні реакції при газовому алкалозі спрямовані на зниження концентрації гідрокарбонатів у крові і відновлення вмісту вугільної кислоти. Це забезпечується за рахунок білків, які в обмін на іони натрію (з NaHCO_3) віддають свої іони водню. Поповнення плазми іонами відбувається також за рахунок іонів H^+ з клітин крові і кісткової тканини в обмін на іони K^+ , і Ca^+ . Іони H^+ , які звільнилися з депо, приєднуючи HCO_3^- у плазмі, поповнюють утрачену при гіпервентиляції легень кількість H_2CO_3 .

Однак вирішальну роль у компенсації газового алкалозу відіграють нирки. Внаслідок зниження pCO_2 у нирках зменшуються секреція іонів H^+ і реабсорбція гідрокарбонатів. Тому гідрокарбонати, що профільтрувалися, у значній кількості виявляються у вторинній сечі. Реакція сечі лужна, вміст титрованих кислот і амонійних солей незначний. Іонна рівновага у плазмі при втраті іонів HCO_3^- почасти відновлюється за рахунок іонів Cl^- , що надійшли з клітин і сприяють збільшенню вмісту хлоридів у плазмі.

Лекція № 8

Тема: Патофізіологія червоної крові. Еритроцитози. Анемії: класифікація, етіологія, патогенез.

Мета:

- Зрозуміння етіології і патогенезу порушень загального об'єму крові (гіпо- і гіперволемії), гострої крововтрати, абсолютного та відносного еритроцитозів, анемій; ознайомити здобувачів з гострою крововтратою як найбільш частою причиною гіповолемії та компенсаторних реакцій - строкових та довгострокових механізмах; ознайомити здобувачів з різними видами еритроцитозів, анемій та пов'язаними з ними порушеннями фізіологічних функцій.

Основні поняття: Еритроцитози, анемії, картина крові, гемоліз, ШОЕ.

План і організаційна структура лекції:

Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ СИСТЕМИ КРОВІ ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН У СИСТЕМІ КРОВІ

Патологічні зміни можуть виникати в будь-якій із складових частин системи крові в кровотворних органах, у крові, що циркулює чи депонована в судинах, а також в органах і тканинах, де кров руйнується. Ці складові частини тісно взаємопов'язані, внаслідок чого патологічний процес, як правило, не буває строго ізольованим, і на нього реагує система крові в цілому, хоч виявленість реакції з боку окремих компонентів її буває різною.

Основними ознаками порушень у системі крові є зміни: 1) загального об'єму крові; 2) кількості, структури і функції клітин крові — еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів — внаслідок патології кровотворення або кроворуйнування; 3) гемостазу; 4) біохімічних і фізико-хімічних властивостей крові. Ці зміни виникають під впливом патогенних факторів на саму систему крові, у разі порушення її нейрогуморальної регуляції, а також при ураженні інших систем і органів, на які кров реагує вторинно, причому реакція її залежить від характеру патологічного процесу.

Висока частота вторинних змін у системі крові зумовлена функціональними особливостями її. Так, збільшення продукції еритроцитів, що забезпечують дихальну функцію крові (транспорт O₂ та CO₂), є компенсаторною реакцією системи крові на гіпоксію. Під час інфекційного захворювання посилюється лейкопоез, у крові збільшується кількість лейкоцитів, які беруть участь у захисних, у тому числі імунних, реакціях організму. У разі ушкодження судин передусім активізуються зсідальна, протизсідальна та фібринолітична системи крові, що забезпечують гемостаз.

Патологія системи крові може виявлятися у вигляді як самостійних захворювань (наприклад, перніціозна анемія, лімфобластний лейкоз,

гемофілія), так і гематологічних синдромів, які супроводжують захворювання інших органів і систем (наприклад, еритроцитоз при деяких уроджених пороках серця, нейтрофільний лейкоцитоз при пневмонії). У патології системи крові часто трапляються захворювання пухлинного (гемобластози) і аутоімунного характеру, спадкові порушення, пригнічення кровотворення (гіпопластичні стани). Це зумовлене тим, що гемопоетичній тканині, яка входить у систему крові, властива висока мітотична активність, з чим зв'язана підвищена чутливість її до дії різних факторів: мутагенів (віруси, іонізуюче випромінювання), лікарських засобів, які впливають на тканинний обмін або мають цитостатичний ефект, дефіциту пластичних матеріалів (білки, залізо), вітамінів (ціанокобаламін, фолієва кислота),

ПОРУШЕННЯ ЗАГАЛЬНОГО ОБ'ЄМУ КРОВІ

У нормі кров становить 6—8 % маси тіла, тобто на 1 кг маси припадає 65—80 мл крові. Клітинні елементи становлять 86—48 % об'єму крові, плазма — 52—64 %,

Класифікація. Порушення об'єму крові виявляється у вигляді гіповолемії або, гіперволемії — зменшення або збільшення об'єму крові порівняно з нормою (нормоволемією). Гіпо- і гіперволемію поділяють на просту (зберігається нормальне співвідношення плазми та клітин крові), поліцитемічну (переважають клітини крові) й олігоцитемічну (переважає плазма). Крім того, до порушень об'єму крові відносять зміни об'ємного співвідношення між клітинними елементами і плазмою за нормального загального об'єму крові — оліго- й поліцитемічну нормоволемію (гемодилуція та гемоконцентрація). Показником об'ємного співвідношення є гематокритне число, яке визначає вміст клітинних елементів (переважно еритроцитів) у загальному об'ємі крові (у нормі 0,36— 0,48, або об'ємна частка 86—48 %).

Етіологія. Гіповолемія проста (зменшення об'єму крові без зміни гематокритного числа) виникає відразу після гострої втрати крові і зберігається доти, доки рідина не перейде з тканин у кров,

Гіповолемія олігоцитемічна (зменшення об'єму крові з переважним зменшенням у ній клітин — еритроцитів) спостерігається у разі гострої крововтрати у тих випадках, коли надходження крові і тканинної рідини у кровоносне русло не компенсує об'єму і, особливо, складу крові,

Гіповолемія поліцитемічна (зменшення об'єму крові внаслідок зменшення об'єму плазми за відносного збільшення вмісту еритроцитів) розвивається при зневодненні організму (понос, блювання, посилене потовиділення, гіпервентиляція). Під час шоку кров депонується в розширених судинах черевної порожнини, що зумовлює зниження об'єму циркулюючої крові: вихід рідини в тканини внаслідок підвищення проникності стінки судин призводить до згущення крові та виникнення поліцитемічної гіповолемії.

Гіперволемія проста (збільшення об'єму крові при збереженні нормального співвідношення між еритроцитами і плазмою) виникає відразу після переливання великої кількості крові. Проте незабаром рідина виходить з кровоносного русла в тканини, а еритроцити залишаються, що спричинює

згущення крові. Проста гінерволемія при посиленій фізичній роботі зумовлена надходженням у загальний кровотік крові з депо.

Гінерволемія олігоцитемічна (збільшення об'єму крові за рахунок плазми) розвивається в разі затримки води в організмі у зв'язку із захворюванням нирок, при введенні кровозамінників. В експерименті її моделюють шляхом внутрішньовенного введення тваринам ізотонічного розчину натрію хлориду.

Гіперволемія поліцитемічна (збільшення об'єму крові за рахунок наростання кількості еритроцитів) спостерігається у разі зниження атмосферного тиску, а також при різних захворюваннях, пов'язаних з кисневим голодуванням (пороки серця, хронічні захворювання легень), і розглядається як компенсаторне (вторинне) явище. У разі справжньої (первинної) поліцитемії (еритремії) гіперволемія є наслідком пухлинного розростання клітин еритроцитарного ряду кісткового мозку,

Нормоволемія олігоцитемічна виникає при анемії внаслідок втрати крові (об'єм крові нормалізувався за рахунок тканинної рідини, а кількість еритроцитів ще не відновлена), гемолізу еритроцитів, порушення гемопоєзу,

Нормоволемія поліцитемічна спостерігається при переливанні невеликих доз еритроцитної маси.

Патогенез. Гіповолемія супроводжується порушенням транспортної функції еритроцитів і пов'язаних з нею дихальної, трофічної, екскреторної, захисної, регуляторної (гуморальна регуляція, терморегуляція) функцій крові, що тією чи іншою мірою відбивається на гомеостазі,

Гіперволемія зумовлює підвищення навантаження на серце, У разі одночасного зростання гематокритного числа (поліцитемічна гіперволемія) збільшується в'язкість крові (внутрішнє тертя), підвищується схильність до утворення тромбів і можуть виникнути порушення кровообігу в деяких органах,

У патогенезі порушень при олігоцитемічній нормоволемії основну роль відіграє зниження дихальної функції крові та розвиток гіпоксії,

КРОВОВТРАТА

Крововтрата — це патологічний процес, що виникає внаслідок кровотечі і характеризується складним комплексом порушень і компенсаторних реакцій організму на зменшення об'єму циркулюючої крові та гіпоксію, зумовлену зниженням дихальної функції крові

Етіологія. До екологічних факторів, які зумовлюють кровотечу, належать: порушення цілості судин під час поранення або ураження патологічним процесом (пухлина, туберкульоз); підвищення проникності стінки судин (гостра променева хвороба), зниження зсідання крові (гемофілія, тромбоцитопенія).

Патогенез. При крововтраті умовно виділяють три стадії початкову, компенсаторну і термінальну. Початкова стадія характеризується зменшенням об'єму циркулюючої крові (проста гіповолемія), зниженням ударного об'єму серця, падінням артеріального тиску, гіпоксією переважно циркуляторного тилу.

Компенсаторна стадія зумовлена комплексом захиснопросто схвальних

реакцій, спрямованих на відновлення об'єму крові, нормалізацію гемодинаміки, кисневого забезпечення організму.

Термінові механізми компенсації такі: 1) рефлексорний спазм кровоносних судин, який призводить до підвищення опору току крові в судинах внутрішніх органів (за винятком головного мозку і серця) та шкіри, виходу крові з дено в кровоносне русло, внаслідок чого підвищується артеріальний тиск, певною мірою відновлюється об'єм циркулюючої крові та кровопостачання життєво важливих органів;

2) рефлексорне прискорення й посилення скорочень серця; 3) надходження міжтканинної рідини в судини; 4) рефлексорне прискорення й поглиблення дихання, що сприяє усуненню дефіциту кисню в організмі; 5) збільшення надходження кисню в тканини, показником чого є відхилення кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо (у нижній інфлекції) і вниз; 6) підвищення зсідання крові, що припиняє кровотечу.

Нетермінові механізми компенсації виявляються у пізніші строки у вигляді посиленого кровотворення та відновлення білкового складу крові. Протягом п'ятої доби зростає кількість ретикулоцитів у крові, що пов'язано з підвищенням гемопоетичної активності кісткового мозку під впливом збільшеної продукції еритропоетину і внутрішнього фактора. Білковий склад крові нормалізується через 8—10 днів після крововтрати, при цьому в перші 2—3 дні відбувається мобілізація тканинних ресурсів білка, а потім — збільшення синтезу його в печінці.

У компенсаторних реакціях організму у разі крововтрати беруть участь нервова система (рефлекси з рецепторних зон аорти, сонного синуса, збудження симпатичного відділу вегетативної нервової системи), ендокринна система (вазопресин, катехоламіни, гліко- та мінералокортикоїди), ренінангіотензинна система нирок, які забезпечують часткову або повну нормалізацію об'єму крові, тону судин та інших показників гемодинаміки.

У разі недостатнього виявлення компенсаторних реакцій внаслідок зміни реактивності організму, великої і швидкої крововтрати у поєднанні з дією несприятливих екзогенних та ендогенних факторів (охолодження, велика травма, серцево-судинні захворювання), а також при відсутності лікувальних заходів може настати термінальна стадія: патологічні зміни в організмі нарастають аж до настання смерті. Серйозну небезпеку для життя людини становить втрата 50% об'єму циркулюючої крові, а смертельною є втрата крові понад 60 %.

Патологічні зміни внаслідок втрати крові виявляються зменшенням об'єму циркулюючої крові з розвитком поетгеморагічної анемії (олігоцитемічна гіповолемія); розладом гемодинаміки (зниження ударного об'єму серця, артеріального тиску, венозного надходження крові до серця, об'єму вінцевого кровотоку, поява аритмій, порушення мікроциркуляції в тканинах); недостатністю зовнішнього і тканинного дихання; розвитком циркуляторної, гемічної та тканинної гіпоксії; порушенням тканинного метаболізму і кислотно-основного стану (негазовий ацидоз); розладом нейрогуморальної регуляції найважливіших функцій організму; зниженням

зсідання крові.

ПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЕРИТРОЦИТІВ

Патологічні зміни еритроцитів можуть бути кількісними, якісними: поява в крові незрілих або навіть патологічних, не властивих нормальному еритропоезу, еритроцитів, зміна структурні (форми, розміру), хімічного складу, метаболізму і функції еритроцитів, що супроводжується порушенням дихальної функції крові, оскільки гемоглобін еритроцитів здійснює перенесення кисню.

Кількісні зміни еритроцитів можуть бути зумовлені: 1) порушенням співвідношення між утворенням їх (еритропоезом) і руйнуванням (еритродієрезом); 2) втратою еритроцитів внаслідок по-рушення цілості судин (крововтрата); 3) перерозподілом еритроцитів у кровоносному руслі. Ці зміни виявляються у вигляді збільшення (еритроцитоз) або зменшення (анемія) вмісту еритроцитів в одиниці об'єму крові.

Причини якісних змін еритроцитів такі: 1) порушення дозрівання еритроцитів у кістковому мозку або підвищення проникності кістковомозкового бар'єра, в результаті чого збільшується надходження у кров незрілих клітин еритроцитарного ряду з низьким вмістом гемоглобіну (клітини фізіологічної регенерації, так звані регенеративні форми еритроцитів); 2) зміна типу кровотворення в кістковому мозку з еритробластичного на мегалобластичний, коли в крові з'являються клітини патологічної регенерації еритроцитарного ростка; 8) набуті та спадкові порушення обміну речовин, складу і структури еритроцитів, у тому числі синтезу гемоглобіну (зменшення утворення або синтез аномальних гемоглобінів), що зумовлює появу в крові дегенеративних форм еритроцитів.

До регенеративних форм еритроцитів належать ретикулоцити, які виявляються після суправітального забарвлення мазка крові (у нормі в крові міститься 0,2—2 % ретикулоцитів), поліхроматофільні еритроцити (еквіваленти ретикулоцитів, які виявляються при забарвленні мазка за Романовським), ацидофільні, поліхроматофільні та базофільні нормобласти, еритробласти (в нормі виявляються лише в кістковому мозку).

До клітин патологічної регенерації належать мегалоцити і мегалобласти (ацидофільні, поліхроматофільні, базофільні).

Дегенеративні зміни еритроцитів можуть торкатися величини, форми забарвлення цих клітин та інших ознак. 1. Зміна величини еритроцитів — анізоцитоз, характеризується наявністю макроцитів — еритроцитів діаметром понад 8 мкм і мікроцитів — еритроцитів діаметром менше 6,5 мкм (середній діаметр нормального еритроцита близько 7,2 мкм). 2. Зміна форми еритроцитів — пойкилоцитоз, при цьому виявляються еритроцити ірушоподібні, видовжені, серпоподібні (дрепаноцити), овальні (овалоцити), а також сферичної форми — зі збільшеною товщиною, але збереженою двогнутістю (сфероцити). 8. Зміна забарвлення еритроцитів, що залежить від вмісту в них гемоглобіну: еритроцити, інтенсивно забарвлені, називають гіперхромними, блідо забарвлені — гіпохромними; якщо у вигляді кільця забарвлена лише периферична частина еритроцита, де розміщений гемоглобін,

а в центрі є незабарвлене прояснення — анулоцитами; у разі вираженої відмінності в забарвленні еритроцитів говорять про анізохромію. 4. Наявність патологічних включень в еритроцитах — тілець Жоллі (утворення розміром 1—2 мкм, що є залишком ядра, як правило, мегалобласта), кілець Кебота (залишки ядерної оболонки, які мають форму кільця, вісімки), базофільної зернистості (залишки базофільної речовини в еритроциті, що вказують на токсичне ушкодження кісткового мозку) та ін.

ЕРИТРОЦИТОЗ

Еритроцитоз — збільшення в крові кількості еритроцитів до $6 \cdot 10^{12}$ на 1 л і гемоглобіну до 10,55 ммоль/л (170 г/л) і більше.

Класифікація. Виділяють еритроцитоз набутий і спадковий. За механізмом виникнення його поділяють на абсолютний, зумовлений посиленням еритропоєзу в кістковому мозку, і відносний, при якому зростання кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові є наслідком зменшення об'єму плазми.

Етіологія. Набутий абсолютний еритроцитоз виникає у разі збільшення продукції еритропоєтину переважно в нирках, до чого спричинитися може таке: 1) порушення нейрогуморальної регуляції — при збудженні симпатичної частини нервової системи, гіперфункції ряду ендокринних залоз; 2) гіпоксична, респіраторна, циркуляторна гіпоксія — у разі висотної хвороби, хронічних захворювань органів дихання та кровообігу; 3) локальна гіпоксія нирок внаслідок ішемії їх (гідронефроз, стеноз ниркових артерій); 4) гіперпродукція еритропоєтину деякими пухлинами (гіпернефрома, рак печінки тощо). Крім того, абсолютний еритроцитоз розвивається за справжньої поліцитемії (еритремія, або хвороба Вакеза), яка є різновидом хронічного лейкозу.

Причиною виникнення спадкового абсолютного еритроцитозу може бути генетично зумовлене підвищення утворення еритропоєтину. У разі спадкового дефіциту в еритроцитах 2,3-дифосфогліцерату (регулятор оксигенації та дезоксигенації гемоглобіну) підвищується спорідненість гемоглобіну до кисню і зменшується віддавання його тканинам (крива дисоціації оксигемоглобіну відхилена вліво). Розвивається тканинна гіпоксія, стимулюється продукція еритропоєтину, під впливом якого посилюється еритропоєз.

Відносний еритроцитоз етіологічне пов'язаний з тими самими факторами, які зумовлюють зневоднення організму (підвищене потовиділення, тривале блювання, понос тощо) або перерозподіл крові, який спричинює поліцитемічну гіпоолемію (шок, опік).

Патогенез. Гіпоксичне або дисрегуляторне підвищення синтезу еритропоєтину призводить до посилення еритропоєзу з наступним збільшенням у крові вмісту еритроцитів, гемоглобіну, гематокритного числа. При цьому можливе збільшення об'єму циркулюючої крові (поліцитемічна гіперволемія), в'язкості її, сповільнення швидкості течії крові, порушення роботи серця. Артеріальний тиск підвищується, спостерігається повнокрів'я внутрішніх органів,

гіперемія шкіри і слизової оболонки, посилюється тромбоутворення, а потім і кровоточивість.

Зміни в крові у разі набутого абсолютного еритроцитозу часто мають компенсаторний характер, сприяють поліпшенню постачання тканин киснем в умовах гіпоксії. З припиненням дії етіологічного фактора кількість еритроцитів і гемоглобіну нормалізується. Винятком: є еритроцитоз при справжній поліцитемії, який виникає внаслідок пухлинної проліферації клітин еритроцитарного ряду і не має компенсаторного значення,

АНЕМІЯ

Анемія — гематологічний синдром або самостійне захворювання, яке характеризується зменшенням кількості еритроцитів і (або) гемоглобіну в одиниці об'єму крові, а також якісними змінами еритроцитів.

Таблиця I. Класифікація анемії

Показник, покладений в основу класифікації Види анемії

Етіологія Патогенез

Тип кровотворення

Здатність кісткового мозку до регенерації Колірний показник (КП)

Діаметр еритроцитів Клінічний перебіг Спадкова, набута.

Анемія внаслідок крововтрати (ностгеморагічна); анемія внаслідок підвищеного кроворуйнування (гемолітична); анемія внаслідок порушеного еритропоезу.

Анемія з еритробластичним типом кровотворення; анемія з мегалобластичним типом кровотворення.

Регенераторна, гіперрегенераторна, гіпорегенераторна, арегенераторна, Нормохромна (КП 0,85—1,15), гіпохромна (КП < 0,85), гіперхромна (КП > 1,15) Нормоцитарна (середній діаметр 7,2 мкм), мікроцитарна (середній діаметр < 6,5 мкм), макроцитарна (середній діаметр > 8 мкм).

Гостра, хронічна.

Класифікацію анемії наведено в табл. 1.

Етіологію анемії розглянуто у відповідних підрозділах. Патогенез анемії, поряд з власне патологічними змінами еритроциту, охоплює захисно-компенсаторні реакції організму. До перших

передусім належать зміни еритропоезу, еритродієрезу, кількісного та якісного складу еритроцитів і гемоглобіну» які зумовлюють розвиток гіноксичного синдрому (гемічного типу), пов'язаного з порушенням основної функції еритроцитів — транспорту кисню. Компенсаторні реакції при анемії спрямовані на ліквідацію або ослаблення гіпоксії і виявляються в посиленні еритропоезу (лейкоеритроїдне відношення в кістковому мозку змінюється з 3:1 до 1:1 і навіть 1:3, у крові зростає кількість клітин фізіологічної регенерації), зміщенні кривої дисоціації оксигемоглобіну, зміні функцій органів кровообігу і дихання, тканинного метаболізму.

ПОСТГЕМОРАГІЧНА АНЕМІЯ

Постгеморагічна анемія — це анемія, що розвивається внаслідок гострої або хронічної втрати крові.

Класифікація • Розрізняють гостру і хронічну постгеморагічну анемію.

Етіологія. Гостра постгеморагічна анемія виникає після швидкої масивної втрати крові внаслідок поранення судин або руйнування стінки судин патологічним процесом.

Хронічна Постгеморагічна анемія розвивається внаслідок повторних крововтрат, зумовлених ураженням кровоносних судин у зв'язку з певними захворюваннями (виразкова хвороба шлунка, геморої тощо) або порушенням тромбоцитарно-судинного і коагуляційного гемостазу (геморагічний діатез).

Патогенез. Гостра постгеморагічна анемія у перші години після втрати крові характеризується відносно рівномірним зниженням кількості еритроцитів і гемоглобіну зі збереженням норі мального колірнього показника (нормохромна анемія); будь-яких характерних змін еритроцитів у мазку крові немає.

Через 2—3 дні після спинення кровотечі кількість еритроцитів дещо зменшується за рахунок надходження тканинної рідини в судини (відносна еритропенія) та руйнування еритроцитів у клітинах системи монопуклеарних фагоцитів (абсолютна еритропенія). На 4—5-й день після крововтрати посилюється проліферація клітин еритроцитарного ростка кісткового мозку під впливом зростаючої внаслідок гіпоксії продукції еритропоетину. В крові збільшується кількість іоліхроматофільних еритроцитів, ретикулоцитів, з'являються поодинокі нормобласти (регенераторна анемія). Колірний показник знижується (гіпохромна анемія), оскільки прискорена регенерація випереджає дозрівання клітин, які не встигають втратити ознаки незрілості (ядро, іранули) та насититися гемоглобіном. Крім того, масивна гостра втрата крові може призвести до дефіциту заліза і зниження синтезу гемоглобіну.

Хронічна постгеморагічна анемія супроводжується зменшенням запасів заліза в організмі і, отже, виникненням залізодефіцитної анемії з гіпохромією та мікроцитозом. У разі пригнічення кровотворення така анемія може стати гіпо- та арегенераторною (різке зменшення регенеративних форм еритроцитів у мазку крові).

ГЕМОЛІТИЧНА АНЕМІЯ

Гемолітична анемія — це анемія, що виникає внаслідок підвищеного еритролілізу, коли руйнування еритроцитів переважає над утворенням їх.

Класифікація. Виділяють гемолітичну анемію набуту і спадкову. Залежно від етіологічних факторів, що зумовили гемоліз еритроцитів, набуту гемолітичну анемію поділяють на токсичну, імунну і механічну; до цієї групи відносять також набуту мембранопатію (табл. 9).

До спадкової гемолітичної анемії, залежно від характеру генетичного дефекту, відносять анемію внаслідок дефекту структури мембрани еритроцитів (спадкова мембранопатія), анемію, пов'язану з порушенням активності ферментів еритроцитів (спадкова ферментопатія), та анемію, зумовлену порушенням синтезу гемоглобіну (спадкова гемоглобінопатія), яку, в свою чергу, поділяють на анемію внаслідок порушення синтезу ланцюгів глобіну та анемію внаслідок дефекту первинної структури ланцюгів глобіну.

Патогенез. Механізм гемолізу в разі набутої гемолітичної анемії полягає в ушкодженні структури мембрани еритроцитів. Одні гемолітичні фактори

(наприклад, механічні) справляють пряму ушкоджувальну дію, інші (арсин — гідрид миш'яку, нітрити), будучи сильними окисниками, зумовлюють спочатку метаболічні, а потім структурні зміни в мембрані і стромі еритроцитів, які призводять до гемолізу. Багато гемолітичних отрут біологічного походження ферментативно активні, руйнують лецитин мембран (лецитиназна активність стрепто- і стафілолізінів, отрути комах і змій). При імунних гемолітичних анеміях імуноглобуліни О і М приєднують до мембрани еритроцитів комплемент, який при цьому активується і зумовлює ферментативний лізис мембрани.

Під впливом гемолітичних агентів у мембрані еритроцита утворюються пори, крізь які з клітини виходять іони калію, фосфати, а іони натрію надходять у клітину. Внаслідок іонного дисбалансу вода проникає в еритроцит, який набухає, набуває сферичної форми, його клітинна поверхня зменшується, знижується здатність змінювати конфігурацію. Такі сфероцити не можуть пройти крізьміжклеточні пори синусів селезінки і фагоцитуються в ній макрофагами. Коли об'єм еритроцита досягає критичного (146% початкового), а розмір пор мембрани перевищує 6 нм, настає гемоліз з виходом гемоглобіну в плазму.

Гемоліз еритроцитів при набутій гемолітичній анемії відбувається переважно в кровоносному руслі (внутрішньосудинний гемоліз). Проте у разі резус-конфлікту (гемолітична хвороба новонароджених) антирезусні аглютиніни, що утворилися в організмі резус-негативної матері, зумовлюють гемоліз резус-позитивних еритроцитів плода або новонародженого не тільки всередині судин, а й у печінці й селезінці (внутрішньоклітинний гемоліз).

У разі спадкової гемолітичної анемії гемоліз зумовлений зниженням осмотичної і механічної резистентності еритроцитів з генетично детермінованими порушеннями структури мембрани, метаболізму, синтезу гемоглобіну.

Так, при мікросфероцитарній гемолітичній анемії (хвороба Мінковського—Шофара з аутосомно-домінантним типом успадкування), яка належить до спадкової мембранопатії, дефіцит у мембрані еритроцитів Са-залежної АТФ-ази та фосфоліпідів спричинює підвищення проникності мембрани. У клітини надходять іони натрію й вода, еритроцити перетворюються на сфероцити з різко зниженою здатністю деформуватися при проходженні крізь синуси селезінки. Внаслідок відриву частини оболонки таких еритроцитів утворюються мікросфероцити із скороченою тривалістю життя (8—14 днів замість 120 днів у нормі) у зв'язку з передчасним захопленням їх макрофагами селезінки й печінки.

У разі анемії внаслідок дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (спадкова ферментопатія з доміантним, зчепленим з Х-хромосомою успадкуванням) гострий внутрішньосудинний гемоліз, що виникає, наприклад, після приймання протималарійних і протитуберкульозних препаратів високої окисної здатності, зумовлений ушкодженням клітинних мембран пероксидами, оскільки в еритроцитах з дефіцитом Г 6 ФДГ знижений вміст відновленого глутатіону (антиоксиданту).

Внутрішньоклітинний гемоліз при спадковій гемоглобінопатії пов'язаний із синтезом аномального або не властивого певному вікові гемоглобіну. Так, у разі серпоподібноклітинної анемії утворюється НЬВ (у β -ланцюгу глобіну глутамінова кислота замінена валіном), який у відновленому стані випадає в кристали і спричинює серпоподібну деформацію еритроцитів; гіпоксія сприяє посиленню гемолізу таких еритроцитів.

Наслідком масивного гемолізу еритроцитів є анемія з порушенням дихальної функції крові та розвитком гіпоксії. Гемоглобін, що звільнився внаслідок розпаду еритроцитів, циркулює в крові (гемоглобінемія) і з'єднується з гаптоглобіном у великомолекулярний комплекс, що не проходить крізь нирковий фільтр. Якщо вміст вільного гемоглобіну в плазмі перевищує 20,9 ммоль/л (337 г/л) або спостерігається низький вихідний рівень гаптоглобіну, не зв'язаний з останнім гемоглобін починає виділятися з сечею (гемоглобінурія). Частково гемоглобін поглинається клітинами макрофагоцитарної системи і розщеплюється в них до гемоеидерину. Гемосидероз селезінки, нирок, печінки, кісткового мозку супроводжується реактивним розростанням сполучної тканини і порушенням функцій цих органів. Підвищене утворення з гемоглобіну жовчних пігментів зумовлює розвиток гемолітичної жовтяниці. Крім того, внутрішньоєдинний розпад еритроцитів може призвести до появи тромбів і порушення кровопостачання тканин, звідси — трофічні виразки кінцівок, дистрофічні зміни в селезінці, печінці, нирках. Внаслідок надходження в судинне русло великої кількості еритроцитарного тромбосіаєтину можливі й розвиток Д ВЗ- синдром у.

Картина крові. Набута гемолітична анемія є за типом кровотворення еритроблаєтичної, за ступенем регенерації кісткового мозку — регенераторною, за колірним показником — нормо- або гіпохромною, рідше — гіперхромною (внаслідок абсорбції гемоглобіну на еритроцитах). Ступінь зменшення кількості еритроцитів і гемоглобіну залежить від інтенсивності гемолізу. У мазку крові виявляються клітини фізіологічної регенерації та дегенеративне змінені еритроцити (пойкілоцитоз, розірвані, фрагментовані еритроцити, анізоцитоз). Велика кількість еритробластів і нормобластів характерна для гемолітичної хвороби новонароджених.

При спадковій гемолітичній анемії спостерігається посилена регенерація еритроцитарного ростка, часто з неефективним еритропоезом, коли в кістковому мозку руйнуються ядерні форми еритроцитів. У мазку крові, разом з регенеративними формами (високий ретикулоцитоз, поліхроматофілія, поодинокі ядерні форми еритроцитів), виявляються дегенеративне змінені клітини (мікросфероцити при хворобі Мінковського—Шоффара, серпоподібні при Б гемоглобінопатії, мішенеподібні, а також еритроцити з базофільною зернистістю — при таласемії). У зв'язку з частими гемолітичними кризами може виникнути гіпорегенераторна анемія.

АНЕМІЯ ВНАСЛІДОК ПОРУШЕННЯ ЕРИТРОПОЕЗУ

Класифікація, Залежно від механізму порушення еритропоезу можна виділити такі різновиди анемії: 1) дисрегуляторну, зумовлену порушенням регуляції еритропоезу внаслідок зниження синтезу еритропоетину або

підвищення синтезу його інгібіторів (при хронічних захворюваннях нирок, гіпофункції гіпофіза, щитовидної залози);

2)..... дефіцитну внаслідок нестачі речовин, потрібних для утворення еритроцитів (залізо-, В12-> фолієво-, білководефіцитна анемія);

3)..... ферментопатію, зумовлену порушенням активності ферментів, що беруть участь в еритропоезі (наприклад, у синтезі порфірину і гему);

4)..... гіпо (а) пластичну при ураженні еритроцитарного ростка кісткового мозку на фоні різкого пригнічення кістковомозкового кровотворення;

5)..... метапластичну при заміщенні або витісненні еритроцитарного ростка іншою тканиною.

Залізодефіцитна анемія

Залізодефіцитна анемія — це анемія, зумовлена нестачею заліза в організмі внаслідок порушення балансу між його надходженням, використанням і втратою. Це найпоширеніший вид анемії (80% захворюваності на анемію).

Етіологія. Найчастіше причиною розвитку залізодефіцитної анемії є повторні, іноді масивні одноразові кровотечі, які спричинюють втрату заліза разом з еритроцитами (в основному це маткові кровотечі, рідше — шлунково-кишкові, ниркові, легеневі, кровотечі при геморагічному діатезі)..

До розвитку анемії може призвести недостатнє надходження заліза з їжею (при годуванні дітей тільки коров'ячим або козячим молоком) і підвищена витрата заліза в період росту, дозрівання організму, під час вагітності, лактації; зниження всмоктування заліза при захворюваннях травного каналу (гіпоацидний гастрит, хронічний ентерит) або після резекції відділів його; порушення транспорту заліза (гіпотрансферинемія внаслідок ураження печінки, спадкова атрансферинемія), утилізації його з резервів (при інфекції, інтоксикації, гельмінтозі) та депонування (при гепатиті, цирозі печінки).

Патогенез. Екзогенний або ендогенний дефіцит заліза в організмі характеризується зменшенням і поступовим вичерпанням резервів заліза, що виявляється у зникненні гемосидерину в макрофагах печінки й селезінки, зниженні кількості сидеробластів і сидероцитів у кістковому мозку. Знижується концентрація заліза в сироватці крові, іноді до 1,8—2,7 мкмоль/л (у нормі 12,5—30,4 мкмоль/л) і ступінь насичення ним трансферину, що призводить до зменшення транспорту заліза в кістковий мозок. Порушується надходження заліза в еритроцити, знижується синтез гему в гемоглобіні та деяких залізовмісних і залізо залежних ферментів (каталази, глутатіонпероксидази) в еритроцитах, що підвищує чутливість їх до гемолізуючої дії оксидантів. Зростає неефективність еритропоезу внаслідок збільшеного гемолізу еритрокаріоцитів у кістковому мозку та еритроцитів у крові. Тривалість життя еритроцитів зменшується.

Одночасно в організмі відбуваються компенсаторні реакції — посиленні! абсорбції заліза в травному каналі; підвищення концентрації трансферину в плазмі; гіперплазія еритроцитарного ростка; наростання інтенсивності гліколізу та активності 2,3-дифос-фогліцерату в еритроцитах, що полегшує дисоціацію оксигемоглобіну і сприяє кращому забезпеченню тканин киснем.

Проте ці реакції виявляються недостатніми, для того щоб ліквідувати дефіцит заліза в організмі й поліпшити кисневотранспортну функцію крові.

Спостерігаються морфологічні зміни в еритроцитарних клітинах кісткового мозку, гіпохромія, пов'язана з недостатньою гемоглобінізацією еритроцитів; переважання базофільних нормобластів над ацидофільними в кістковому мозку, мікроцитоз, деструкція ядерних клітин (порушення мітозу, каріорексис, вакуолізація цитоплазми еритробластів і нормобластів), зниження кількості сидеробластів до 2—5 %.

Дефіцит заліза в організмі призводить не тільки до патологічних змін еритропоезу, а й до зменшення кількості міоглобіну, і активності залізовмісних ферментів тканинного дихання. Наслідком гемічної і тканинної гіпоксії при залізодефіцитній анемії є атрофічні та дистрофічні процеси в тканинах і органах, особливо у травному каналі (глосит, гінгівіт, карієс зубів, ушкодження слизової оболонки стравоходу, атрофічний гастрит з ахілією) і в серці (дистрофія міокарда).

Картина крові. Залізодефіцитна анемія — це анемія з еритробластичним типом кровотворення, гіпохромна з низьким колірним показником (0,6 і менше). Кількість гемоглобіну знижена більшою мірою, ніж кількість еритроцитів. Для мазка крові характерні гіпохромія, «тіні» еритроцитів, наявність анулоцитів, мікроцитоз, пойкилоцитоз. Кількість ретикулоцитів залежить від регенераторної здатності еритроцитарного ростка (регенераторна або, частіше, гіпорегенераторна анемія).

V12- і фолієводефіцитна анемія

V12- і фолієводефіцитна анемія — це анемія, пов'язана з порушенням синтезу нуклеїнових кислот і заміною еритробластичного типу кровотворення мегалобластичним внаслідок нестачі в організмі ціанокобаламіну — вітаміну Ві12 і фолієвої кислоти (мегалобластна анемія). Захворювання може бути набутиим і спадковим.

Етіологія. Причини, спільні для обох різновидів дефіцитної анемії, такі: 1) нестача ціанокобаламіну і фолієвої кислоти в їжі (годування немовлят козячим молоком, сухими молочними сумішами); 2) порушення всмоктування цих вітамінів у тонкій кишці (після резекції порожньої кишки, при пухлині, множинних дивертикулах кишки, тропічному спру, дифілоботріозі, алкоголізмі); 3) підвищене витрачання вітамінів під час вагітності (коли ембріональний тип кровотворення у плода змінюється на еритробластичний, збільшується споживання плодом ціанокобаламіну і фолієвої кислоти матері); 4) порушене депонування вітамінів у разі дифузного ураження печінки (гепатит, цироз).

Крім того, дефіцит ціанокобаламіну може бути наслідком дефіциту внутрішнього фактора (Касла) — мукопротесу (транскорин), який секретується залозами слизової оболонки шлунка. Це спостерігається у разі спадкового, дефекту утворення внутрішнього фактора, при ураженні слизової оболонки шлунка пухлиною, сифілітичною гумою, великими дозами алкоголю, при хронічному атрофічному гастриті, після резекції шлунка, а також внаслідок руйнування внутрішнього фактора аутоантитілами.

Причиною виникнення перніціозної анемії (зляккісна анемія, хвороба Аддісона—Бірмера), яка є різновидом В12-дефіцитної анемії, може бути генетичне детермінований дефіцит внутрішнього фактора (успадковується за аутосомно-рецесивним типом) або аутоімунний процес, про що свідчить виявлення в сироватці крові та в шлунковому соку хворих антитіл (^O , йй А) до антигенів паріетальних клітин, рідше — до внутрішнього фактора.

Патогенез, У разі дефіциту ціанокобаламіну (його коферменту — метилкобаламіну) не відбувається перетворення фолієвої кислоти в її коферментну форму — тетрагідрофолієву кислоту, без якої неможливий синтез тимідинмоіофосфату, що входить до складу ДНК. Порушується поділ клітин, передусім клітин кровотворної тканини, які активно розмножуються. В кістковому мозку затримується розмноження і дозрівання еритрокаріоцитів, еритробластичний тип кровотворення замінюється мегалобластичним, зростає неефективність еритропоезу, скорочується тривалість життя еритроцитів. Внаслідок порушення кровотворення й гемолізу еритроцитів розвивається анемія, при якій клітини патологічної регенерації та еритроцити з ознаками дегенерації з'являються не тільки в кістковому мозку, ай у крові. Порушення лейко і тромбоцитопоезу виявляється у зменшенні кількості лейкоцитів і тромбоцитів, вираженій атипії клітин. Атиповий мітоз і поява гігантських клітин епітелію травного каналу призводять до розвитку запально-атрофічних процесів у слизовій оболонці різних відділів його (глосит, стоматит, езофагіт, ахілічний гастрит, ентерит). Це ускладнює первинне порушення секреції або всмоктування внутрішнього фактора і, отже, посилює дефіцит вітамінів (порочне коло).

Внаслідок нестачі ціанокобаламіну (його кофермент дезоксиаденозилкобаламін бере участь в утворенні янтарної кислоти з метилмалонової кислоти) в організмі накопичується метилмалонова кислота, токсична для нервових клітин, а в нервових волокнах синтезуються жирові кислоти із зміненою структурою, що порушує утворення мієліну і зумовлює ушкодження аксона, Відбуваються дегенеративні процеси у задніх і бічних стовпах спинного мозку (фунікулярний мієлоз), уражуються черепні й периферичні нерви з розвитком різноманітної неврологічної симптоматики,

Картина крові, В12- і фолієводефіцитна анемія відрізняється мегалобластичним типом кровотворення, гіперхромна, макроцитарна. Вміст еритроцитів і гемоглобіну в крові може різко знижуватися, проте колірний показник вищий за 1Д5 (ІД—1,8) У зв'язку з наявністю в крові великих за об'ємом мегалобластів та мегалоцитів, насичених гемоглобіном,

У мазку крові з'являються клітини патологічної регенерації кісткового мозку — мегалоцити (інтенсивно забарвлені клітини діаметром 10—12 мкм і більше, які не мають центрального прояснення, дещо овальної форми) і поодинокі мегалобласти (клітини діаметром 12—15 мкм з базофільною, поліхроматофільною або ацидофільною цитоплазмою і ніжносітчастим, звичайно ексцентрично розміщеним, ядром), Вважають, що мегалобласти і мегалоцити при В] 2- та фолієводефіцитній анемії не ідентичні ембріональним клітинам еритроцитарного ряду і тільки зовні схожі на них. У крові

виявляється багато ознак дегенеративних змін еритроцитів: пойкилоцитоз, анізоцитоз з макроцитозом, гіперхромія, мегалоцити з включеннями у вигляді тілець Жоллі, кілець Кебота, еритроцити з базофільною зернистістю. Зменшується кількість клітин фізіологічної регенерації (ретикулоцити, поліхроматофільні клітини) внаслідок подразнення еритроцитарного ростка кісткового мозку з переважанням мегалобластичного еритроноезу над еритробластичним. Спостерігається лейко- і тромбоцитопенія з атиповими клітинами (наприклад, гігантські нолісегментовані — з 8—10 сегментами— нейтрофільні гранулоцити діаметром 20—30 мкм).

Анемія, зумовлена порушенням активності ферментів, які беруть участь в еритроноезі до цієї групи можна віднести багато різновидів анемії, в тому числі й ті спадкові мембрано-, ферменте- і гемоглобінопатії, які входять в групу гемолітичної анемії, оскільки при цьому також порушується еритроноез внаслідок генетичного дефекту синтезу тих чи інших ферментів. Проте наслідком порушення еритроноезу є посилений гемоліз, який стає головним патогенетичним механізмом у розвитку цих різновидів анемії, що і дає змогу включати їх у групу як гемолітичної анемії, так і анемії, пов'язаної з порушенням еритроноезу.

Зниження активності ферментів, які беруть участь у синтезі порфіринів і гему, лежить в основі розвитку спадкової і набутої сидеробластичної анемії, що називається також залізорефрактерною (стійкою до лікування препаратами заліза) або сидероахрестичною (тобто анемією внаслідок невикористання заліза).

Етіологія. Сидеробластна анемія може виникнути в разі порушення в будь-якій ланці біосинтезу гемоглобіну, що каталізується тими чи іншими ферментами, починаючи від взаємодії гліцину з янтарною кислотою, через послідовне утворення 6-амінолевулінової кислоти (АЛК), порфобіліногену, уро-, копро-, протопорфіриногену, протопорфірину, гему і до формування молекули гемоглобіну. Така анемія може бути наслідком генетичного дефекту синтезу АЛК або протопорфірину (успадкування рецесивне, зчеплене з X-хромосомою). Проте найчастіше причиною є дефіцит піридоксальфосфату, який утворюється в організмі з піридоксину (вітаміну B₆) і являє собою кофермент синтетази АЛК. На зниження вмісту піридоксальфосфату впливає не стільки нестача піридоксину в їжі (при штучному вигодовуванні немовлят), скільки лікування засобами, які підвищують споживання піридоксину (наприклад, деякими протитуберкульозними препаратами). Побутове і виробниче отруєння свинцем також спричинює порушення синтезу порфіринів у зв'язку з тим, що свинець блокує сульфгідрильні групи у ферментах, які беруть участь в утворенні гему (дегідрози АЛК, декарбоксилази уропорфіриногену, гемсинтетази).

Патогенез. Зменшення активності ферментів, що беруть участь в утворенні порфіринів і гему, зумовлює зниження утилізації заліза й порушення синтезу гемоглобіну, що призводить до розвитку гіпохромної анемії з низьким вмістом гемоглобіну в еритроцитах при одночасному підвищенні вмісту заліза в сироватці крові (до 54—80 мкмоль/л). В кістковому

мозку виявляються ознаки подразнення еритроцитарного ростка, збільшення кількості базофільних нормобластів і сидеробластів, одночасно зменшується кількість гемоглобінізованих форм, Іноді посилюється неефективність еритропоезу (гемоліз), і скорочується тривалість життя еритроцитів. Відкладення заліза у внутрішніх органах супроводжується вторинним розростанням сполучної тканини (гемосидероз печінки, серця, підшлункової залози та інших органів).

Гіпопластична (апластична) і метапластична анемія

Гіпопластична анемія — це анемія, під час якої уражується еритроцитарний росток кісткового мозку на фоні глибокого пригнічення кровотворення, різко знижується продукція еритроцитів, а також гранулоцитів і тромбоцитів (панцитопенія).

Класифікація. Розрізняють гіпопластичну анемію набуту і спадкову. За патогенезом набуту гіпопластичну анемію поділяють на дисрегуляторну, мієлотоксичну, імунну.

Етіологія, Серед екзогенних факторів, що зумовлюють розвиток гіпопластичної анемії, виділяють такі: хімічні — лікарські засоби (сульфаніламідні, цитостатичні, протитуберкульозні препарати, левоміцетин), бензол і його похідні, пестициди; іонізуюче випромінювання; інфекційні — віруси гепатиту, грипу, інфекційного мононуклеозу, збудники туберкульозу, скарлатини. До ендогенних факторів належать генетичні дефекти еритропоезу; гіпофункція ендокринних залоз (вилочкової, щитовидної), яєчників; утворення аутоантитіл проти клітин еритропоетичної тканини; порушення синтезу еритропоєтину при захворюваннях нирок і збільшення вмісту інгібіторів еритропоєтину.

Патогенез. У патогенезі гіпопластичної анемії можна виділити три головні механізми, які зумовлюють пригнічення гемопоєзу, в тому числі еритропоезу (можлива вибіркова депресія тільки еритропоетичної тканини при так званій парціальній червоноклітинній аплазії): 1) зменшення кількості клітин—попередників еритроцитарного ряду під впливом прямої ушкоджувальної дії етіологічних факторів або мутації, внаслідок якої різко знижується мітотична активність клітин кісткового мозку, порушується їхній склад (наприклад, підвищується вміст фетального гемоглобіну); 2) імунне ушкодження еритропоетичних клітин кісткового мозку та еритропоєтину антитілами і Т-лімфоцитами; 3) неповноцінність стромального мікрооточення еритропоетичних клітин, внаслідок чого порушується проліферативна функція їх і здатність до диференціації (це доведено в експерименті на мишах із спадковою апластичною анемією, в яких відновлювався поділ трансплантованих клітин кісткового мозку тільки після введення тканини селезінки як кровотворної строми).

Таким чином, при гіпопластичній анемії всі ці механізми призводять до порушення утворення клітин еритроцитарного, а також гранулоцитарного і тромбоцитарного рядів (якщо одночасно уражується загальна для трьох рядів клітина-попередник). Відбувається різке збідніння кісткового мозку на клітинні елементи, кровотворна тканина заміщується жировою.

Спостерігається неефективність еритропоезу зі скороченням тривалості життя еритроцитів. Інтрамедулярне руйнування еритрокаріоцитів поєднується з посиленням гемолізу еритроцитів у крові, селезінці й печінці. Картину гіпопластичної анемії ускладнюють кровоточивість, що виникає внаслідок тромбоцитопенії, інфекційні процеси, які розвиваються на фоні гранулоцитопенії.

Картина крові. Гіпопластична анемія здебільшого нормохромна, нормо- або макроцитарна з різким зниженням кількості еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцита (особливо гранулоцитів) і тромбоцитів. Збільшення кількості ретикулоцитів у мазку крові є показником компенсаторного посилення регенерації в окремих ділянках кісткового мозку. Проте нерідко спостерігається і зменшення кількості регенеративних форм еритроцитів.

Метапластична анемія — це анемія, при якій порушення еритропоезу зумовлене витисненням або заміщенням еритропоетичної тканини пухлинними метастазами, лейкозними інфільтратами, сполучною і жировою тканиною

Лекція № 9

Тема: Патолофізіологія білої крові . Лейкоцитози , лейкопенії : етіологія , патогенез. Лейкози : класифікація , етіологія , патогенез. Лейкемоїдні реакції.

Мета:

- Зрозуміння етіології і патогенезу порушень лейкоцитів, зміни лейкоцитарної формули і патологічних типів лейкограм; ознайомити здобувачів з лейкоцитозами і лейкопеніями, що виникають під дією факторів зовнішнього середовища (іонізуюча радіація, токсичні продукти харчування та ін.).
- Виховання у здобувачів сучасного клінічного мислення, розгляд пухлинної прогресії при лейкозах, що є ознакою переходу доброякісного (моноклонового лейкозу) у більш злоякісний (поліклоновий); при цьому проявляється один із законів діалектики про перехід кількості у якість.

Основні поняття: Лейкоцитоз, Лейкемоїдні реакції. Агранулоцитоз, лейкоз,

План і організаційна структура лекції:

Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ПАТОЛОГІЯ СИСТЕМИ КРОВІ. ТИПІЧНІ ФОРМИ ПАТОЛОГІЇ В СИСТЕМІ ЛЕЙКОЦИТІВ. ЛЕЙКОЗИ.

Патологічні зміни лейкоцитів виявляються в порушенні утворення їх у кровотворній тканині, а також у кількісних та якісних змінах лейкоцитів крові. Причиною може бути первинне ураження клітин лейкоцитарного ряду під впливом різних несприятливих факторів. Вторинні зміни лейкоцитів виникають як реакція на патологічні процеси, що мають місце не в системі крові, а в органах і тканинах інших систем організму.

Головною ланкою в патогенезі порушень при патології лейкоцитів є зміна реактивності організму, в тому числі імунологічної та алергічної, що пов'язане з функціональними особливостями лейкоцитів - участю їх у процесах фагоцитозу, утворення антитіл, інактивації біологічно активних речовин (гістаміну, брадикініну, серотоніну). Патологічні зміни лейкоцитів можуть супроводжуватися розладом трофіки тканин і місцевої мікроциркуляції, оскільки порушується одна з функцій лейкоцитів - забезпечення регенеруючих тканин поживними речовинами і стимуляторами поділу клітин. Гранулоцити беруть участь у патогенезі судинних порушень: базофільні й еозинофільні - як переносники вазоактивних речовин, нейтрофільні - впливаючи на синтез цих речовин і вивільнення їх з тканинних базофілів.

Порушення лейкопоезу.

Виділяють такі порушення лейкопоезу: 1) посилення або пригнічення утворення лейкоцитів у кровотворній тканині; 2) порушення дозрівання лейкоцитів у кровотворних органах; 3) продукція патологічно змінених лейкоцитів.

Етіологія. Порушення лейкопоезу виникає під впливом ряду екзогенних факторів - біологічних (бактерії, віруси, найпростіші), фізичних (іонізуюче, ультрафіолетове випромінювання), хімічних. До ендогенних факторів порушення лейкопоезу належать генетичні дефекти утворення й диференціації лейкоцитів.

Патогенез. Посилення лейкопоезу реактивного характеру може бути зумовлене підвищенням вироблення гуморальних стимуляторів лейкопоезу (колонієстимулюючий фактор, інтерлейкін 1, антикейлон) або зменшенням продукції інгібіторів їх (кейлон, простагландин Е, лактоферин, ізоферитин). При цьому виявляється проліферація лейкопоетичних клітин кісткового мозку з прискоренням диференціації їх у зрілі лейкоцити. Збільшується надходження лейкоцитів у кров, тобто виникає лейкоцитоз.

Посилення лейкопоезу пухлинної природи відбувається внаслідок дії канцерогенних факторів, які спричинюють мутацію генів, відповідальних за розмноження і диференціацію кровотворних клітин II-IV класів, що характерно для лейкозу.

Пригнічення лейкопоезу може бути зумовлене порушенням регуляції утворення лейкоцитів, дефіцитом пластичних факторів, потрібних для лейкопоезу (при білковому голодуванні, нестачі ціанокобаламіну і фолієвої кислоти). Лейкопоез знижується у разі спадкового або набутого ураження клітин - попередників грануло- та агранулоцитів і клітин строми, що визначають у нормі диференціацію стовбурних клітин у напрямі мієло- та лімфоцитопоезу, або при генералізованому ураженні лейкопоетичної тканини. Таке зменшення лейкопоезу спостерігається у разі спадкової нейтропенії, впливу іонізуючого випромінювання, при пухлинних метастазах і лейкозних інфільтраціях, що витісняють нормальні продуценти лейкоцитів, підвищеному руйнуванню клітин лейкоцитарного ряду у кровотворних органах внаслідок алергії до лікарських засобів.

Пригнічення лейкопоезу, як і посилення його, охоплює або всі види лейкоцитів, або переважно один з них.

Порушення дозрівання лейкоцитів зумовнюється блокадою диференціації на тому чи іншому рівні розвитку клітин. Цей процес регулюється генетично і забезпечується певними метаболічними реакціями. До зміни його призводять мутації (при лейкозі, спадковому дефекті дозрівання лейкоцитів), дія екзогенних та ендогенних факторів (збудники гнійних і вірусних інфекцій, лікарські алергени, інтоксикація). Порушення дозрівання лейкоцитів часто трапляється у разі збільшення продукції їх у зв'язку з пухлинною гіперплазією гемопоетичної тканини, але може виникнути і внаслідок пригнічення лейкопоезу. Крім того, прискорений вихід незрілих лейкоцитів з кісткового мозку у кров пов'язують із змінною проникністю кісткомозкового бар'єра, в регуляції якої беруть участь і глікокортикоїди.

Продукція патологічно змінених лейкоцитів у кістковому мозку може виникнути в результаті пухлинної трансформації лейкопоетичної тканини при лейкозі, генетично зумовлених порушеннях структури (спадкова пельгерівська аномалія лейкоцитів) і обміну речовин у лейкоцитах. Спадковий

дефіцит мієлопероксидази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази призводить до зниження фагоцитарної активності лейкоцитів (про синдром Чедіака-Хігасі). Може спостерігатися неефективність лейкопоезу зі скороченням тривалості життя лейкоцитів. Патологічні клони лімфоцитів можуть продукувати антитіла проти тканин власного організму, що зумовлює розвиток аутоімунних захворювань.

Кількісні та якісні зміни лейкоцитів у крові.

Зміна кількості лейкоцитів у крові порівняно з нормою (від $4 \cdot 10^9$ до $9 \cdot 10^9$ на 1 л) можлива в бік збільшення (лейкоцитоз) або зменшення (лейкопенія).

Лейкоцитоз.

Лейкоцитоз - збільшення загальної кількості лейкоцитів у крові понад $9 \cdot 10^9$ на 1 л.

Класифікація. Розрізняють лейкоцитоз абсолютний і відносний (перерозподільний). Абсолютний лейкоцитоз - підвищення кількості лейкоцитів у крові внаслідок посиленого лейкопоезу реактивного чи пухлинного характеру або збільшеного надходження лейкоцитів з кістковомозкового депо у кровеносні судини.

Відносний лейкоцитоз - збільшення кількості лейкоцитів у крові внаслідок переходу лейкоцитів з пристінкового пулу в циркулюючий або скупчення їх в осередку запалення.

У зв'язку з тим що зростання загальної кількості лейкоцитів звичайно поєднується з переважним збільшенням кількості окремих видів лейкоцитів, лейкоцитоз поділяють на нейтрофіліоз, еозинофілію, базофілію, лімфоцитоз і моноцитоз.

Етіологія. Фактори, що зумовлюють розвиток нейтрофіліозу, різноманітні: інфекційні агенти (стрептококи, стафілококи, гриби), продукти розпаду тканин (при інфаркті міокарда, гострому гемолізі, злоякісних пухлинах), токсичні метаболіти (при уремії, печінковій комі), фізичні (холод, тепло) і психічні (страх, лють) фактори, хронічний мієлолейкоз.

Еозинофілія спостерігається при алергічних захворюваннях, гельмінтозах, амебіазі, хронічному мієлолейкозі.

Базофілія трапляється у випадках гіпотиреозу, неспецифічного виразкового коліту, хронічного мієлолейкозу, після видалення селезінки.

Лімфоцитоз спричинюють деякі віруси (інфекційного мононуклеозу, гепатиту, кору), мікроорганізми (збудники коклюшу, туберкульозу, сифілісу): високий лімфоцитоз спостерігається при хронічному лімфолейкозі.

Моноцитоз розвивається у зв'язку з вірусними захворюваннями (інфекційний мононуклеоз, краснуха), туберкульозом, малярією, септичним ендокардитом, системними хворобами сполучної тканини.

Патогенез. Можна виділити такі механізми виникнення лейкоцитозу: 1) підвищення продукції лейкоцитів у кровотворних органах реактивного характеру або при пухлинній гіперплазії лейкопетичної тканини, коли збільшується мітотичний, дозріваючий і резервний пул лейкоцитів у

кісткового мозку; 2) прискорення виходу лейкоцитів з кісткового мозку в кров, що може бути наслідком підвищення проникності кістковомозкового бар'єра під впливом глікокортикоїдів, а також посилення протеолізу оболонки, що оточує острівцеву гранулоцитопоезу, при септичних станках; 3) перерозподіл лейкоцитів за рахунок мобілізації їх з пристінкової пулу в циркулюючий (після введення адреналіну, при емоційному напруженні, впливом ендотоксинів мікроорганізмів), перерозподілу крові (у зв'язку з шоком, колапсом) або підвищеної міграції лейкоцитів в осередок запалення (при апендициті, флегмоні).

При лейкозі, що виник внаслідок реактивної гіперплазії лейкопоетичної тканини, як правило, підвищується функціональна активність лейкоцитів, що зумовлює посилення захисних реакцій організму. Так, з розвитком нейтрофільного лейкоцитозу й моноцитозу паралельно збільшується фагоцитарна активність лейкоцитів. Еозинофільний лейкоцитоз, завдяки антигістамінній функції еозинофільних гранулоцитів, відіграє компенсаторну роль при алергічних реакціях. Водночас лейкоцитоз при лейкозі може супроводжуватися зниженням захисних властивостей клітин лейкоцитарного ряду, що зумовлює імунологічну гіпореактивність, при якій організм страждає від вторинних та аутоінфекцій.

Картина крові. Збільшення загальної кількості лейкоцитів супроводжується зміною лейкоцитарної формули. Абсолютний або відносний характер цих змін з'ясовується при визначенні абсолютного вмісту різних форм грануло- та агранулоцитів на 1 л. Так, абсолютний нейтрофільний лейкоцитоз при гнійно-запальних захворюваннях супроводжується зменшенням процентного вмісту лімфоцитів у лейкоцитарній формулі (відносна лімфопенія). Проте розрахунок абсолютної кількості лімфоцитів на фоні високого загального лейкоцитозу дає змогу встановити відсутність пригнічення лімфоцитарного росту.

Під час лейкоцитозу, особливо нейтрофільного, у крові нерідко з'являються незрілі клітини (ядерне зрушення вліво).

Лейкопенія.

Лейкопенія - зменшення загальної кількості лейкоцитів у крові нижче $4 \cdot 10^9$ на 1 л.

Класифікація. Лейкопенія, як і лейкоцитоз, може бути абсолютною і відносною, а за переважним зменшенням кількості окремих форм лейкоцитів - нейтро-, еозино-, лімфо-, моноцитопенією.

Етіологія. У виникненні її може відігравати роль інфекція (віруси грипу, кору, збудники черевного і виспного тифу), іонізуюче випромінювання, лікарські засоби (сульфаніламідні, цитостатичні, барбітурати), бензол, дефіцит ціанкобаламіну та фолієвої кислоти, анафілактичний шок, гіперспленізм, а також генетичний дефект проліферації та диференціації нейтрофільних гранулоцитів (спадкова нейтропенія).

Еозинопенія спостерігається при підвищеній продукції кортикостероїдів (стрес, хвороба Іценка-Кушінга), введенні кортикотропіну та кортизону, у зв'язку з гострими інфекційними захворюваннями.

Лімфоцитопенію може спричинити сепсис, імунодефіцит спадкового чи набутого (в разі променевої хвороби, міліарного туберкульозу, гіпо-тиреозу) характеру.

Моноцитопелія трапляється за всіх станів, що супроводжуються пригніченням мієлоїдного ростка кістковомозкового кровотворення (наприклад, променева хвороба, тяжкі септичні стани, агранулоцитоз).

Патогенез. В основі розвитку лейкопенії лежать такі механізми: 1) пригнічення лейкопоезу; 2) порушення виходу зрілих лейкоцитів з кістково-го мозку у кров; 3) руйнування лейкоцитів у кровотворних органах і в крові; 4) перерозподіл лейкоцитів у судинному руслі; 5) підвищене виділення лейкоцитів з організму.

Головним наслідком лейкопенії є ослаблення реактивності організму, зумовлене зниженням фагоцитарної активності нейтрофільних грануло-цитів та антитілотворної функції лімфоцитів за рахунок як зменшення загальної кількості їх, так і можливого поєднання лейкопенії з продук-цією функціонально неповноцінних лейкоцитів. У таких хворих відзначається схильність до інфекційних і пухлинних захворювань, особливо при спадковій нейтропенії, дефіциті Т- і В-лімфоцитів. Яскравим прик-ладом тяжкої ареактивності організму є синдром набутого імунодефіци-ту вірусного (СНІД) та радіаційного походження, а також агранулоцитоз і аліментарно-токсична алейкія.

Агранулоцитоз - різке зменшення кількості гранулоцитів у крові (до 0,75* 10⁹ на 1 л і нижче) на фоні зниженої загальної кількості лейкоцитів (до 10⁹ на 1 лі нижче) мієлотоксичного (ураження кісткового мозку) та імунного (руйнування клітин гранулоцитарного ряду антилейкоцитар- ними антитілами) походження. В етіології агранулоцитозу основну роль відіграють деякі лікарські засоби, іонізуюче випромінювання, окремі ін-фекційні захворювання.

Алейкія - ураження кісткового мозку з різким пригніченням і навіть повною відсутністю мієлопоезу і лімфопоезу. Аліментарно-токсична алейкія розвивається внаслідок харчування зерном, що перезимувало на полі, зараженим плісневими грибами, які утворюють токсичні речовини. При цьому спостерігається панцитопеія - різке зменшення кількості лейкоцитів (анемія) і тромбоцитів (тромбоцитопенія).

Порушення співвідношення зрілих і незрілих форм лейкоцитів у крові.

Поява незрілих форм лейкоцитів у крові зумовлена порушенням дозрі-вання їх у кровотворній тканині та підвищенням проникності кістково-мозкового бар'єра. Звичайно це відбувається на фоні посиленої продук-ції лейкоцитів унаслідок як реактивної, так і пухлинної гіперплазії лейкопоетичної тканини. Якщо у крові переважають зрілі, сегментоядер- ні, клітини гранулоцитарного ряду (передусім нейтрофільні гранулоци-ти) і немає паличкоядерних та метамієлоцитів, то така гематологічна картина пов'язана з пригніченням кістковомозкового кровотворення.

Картина крові. При підрахунку лейкограми встановлюють наявність ядерного зрушення нейтрофільних гранулоцитів вліво чи вправо.

У разі збільшення в крові кількості молодих форм нейтрофільних гранулоцитів говорять про ядерне зрушення вліво, у випадку переважання зрілих клітин з великою кількістю сегментів (5-6 - гіперсегментація ядер) на фоні зникнення більш молодих форм - про ядерне зрушення вправо.

Виділяють кілька різновидів ядерного зрушення вліво. Регенеративне зрушення - є показником реактивної активізації гранулоцитопоезу (на фоні помірного загального лейкоцитозу підвищений вміст паличкоядерних гранулоцитів і метамієлоцитів, можуть траплятися поодинокі мієлоцити). Гіперрегенеративне зрушення - відбиває надмірну гіперплазію лейкопоетичної тканини з порушенням дозрівання клітин і значним омолодженням складу крові. Дегенеративне зрушення - свідчить про пригнічення і глибокий розпад лейкопоезу, коли на фоні загальної лейкопенії в лейкограмі збільшується кількість паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів з дегенеративними змінами в їх цитоплазмі і ядрі при зменшенні кількості сегментоядерних форм і відсутності метамієлоцитів. Регенеративно-дегенеративне зрушення - спостерігається у разі порушеного дозрівання лейкоцитів і гіперпродукції в кістковому мозку патологічно змінених лейкоцитів.

Ядерне зрушення вправо можливе у 20% здорових людей, однак при лейкопенії є показником пригнічення лейкопоезу (променева хвороба, Ві2- і фолієводефіцитна анемія).

Лейкоз.

Лейкоз - це пухлина, що виникає з кровотворних клітин з первинним ураженням кісткового мозку.

Класифікація. Лейкоз входить до групи пухлинних захворювань кровотворної тканини, що мають загальну назву "гемобластоз".

Лейкоз поділяють на гострий і хронічний залежно від того, що є субстратом пухлинного росту і наскільки лейкозні клітини зберегли здатність диференціюватися до зрілих. При гострому лейкозі основним субстратом пухлини є бласні клітини II, III, IV класів гемопоезу, що втратили здатність до дозрівання, при хронічному - дозріваючі та зрілі клітини, оскільки основна маса лейкозних клітин диференціюється до зрілих форм.

За морфологічними і цитохімічними особливостями розрізняють мієло-, лімфо-, моно-, мегакаріоблатний гострий лейкоз, еритромієлоз і недиференційовані форми (походять з клітин II і III класів кровотворення, які морфологічно не ідентифікуються). Хронічний лейкоз поділяють на мієло-, лімфолейкоз, моноцитарний, мегакаріоцитарний, хронічний еритромієлоз.

Етіологія. У виникненні лейкозу встановлено роль онкогенних вірусів, іонізуючого випромінювання, хімічних канцерогенних речовин, генетичних аномалій.

Онкогенні віруси зумовлюють спонтанний лейкоз птахів, мишей, котів та інших тварин. Вони належать до С-типу РНК-вмісних вірусів. Вірус може передаватися через кал, сечу, виділятися носом і глоткою та від матері потомству.

Вірусне походження лейкозу людини доведено щодо злоякісної лімфо-

ми Беркїтта (ДНК-вмісний вірус Епстайна-Барра) і Т-клїтинного лейкозу (ретровірус типу С-НТБУ). Вважається можливим передавання вірусу Т-клїтинного лейкозу під час переливання крові, статевого контакту.

Іонїзуюче випромїнювання є причиною радїаційного лейкозу.

Хїмічні канцерогени можуть викликати гострий лейкоз у людей при професійному контакті (бензол) і лікуванні деякими лікарськими засобами, що мають мутагенну дію (цитостатичні, їмунодепресанти, бутадїон, левомїцетин).

Етіологічну роль у виникненні лейкозу відіграють генетичні особливості кровотворення.

Ураження кровотворної тканини пухлинним процесом стає більш можливим за умов порушення розходження соматичних і статевих хромосом, мутації їх. Так, захворюваність на лейкоз вища у хворих з хромосомними аномалїями (хвороба Дауна, с-м Клайнфелтера), спадковими дефектами їмунної системи.

Патогенез. Під впливом етіологічних факторів відбувається мутація генів або епігеномне порушення регуляції розмноження і дозрівання кровотворних клїтин II-III класів.

Вїруси лейкозу можуть зумовлювати таку хромосомну перебудову, в результаті якої локалізовані в хромосомах онкогени переносяться в ділянку геному, де можлива активїзація їх. Вірус, що вкоринився в геном клїтини, може активїзувати протоонкогени, які кодують рїзні онкопротеїни (одні з онкопротеїнів діють на клїтину так само, як фактори росту - тромбоцитарний, епїдермальний, Т-клїтинний, або їнтерлейкін, або їнтерлейкін 2, їнсулін, їнші є рецепторами для фактора росту, третї - протеїнкаїназами, що каталїзують фосфорування тирозину). При цьому в кїстковому мозку утворюється клон пухлинних клїтин, для яких характерний необмежений рїст і знижена здатність до диференціяції. Швидкий рїст клїтин клону спричинює поширення (метастазування) їх в усїй системї крові. У клїтинах клону, що циркулюють у крові, виявляються однаковї хромосомні маркери.

Нестабільність геному лейкозних клїтин зумовлює новї мутації - як спонтанні, так і спричинені дією канцерогенних факторів, в результаті чого утворюються новї пухлинні клони.

Таким чином, лейкоз має двї стадїї розвитку - моноклонову (вїдносно більш доброякісну) і поліклонову (зляюкісну, термінальну). Перехїд одної стадїї в їншу є показником пухлинної прогресїї, коли лейкозні клїтини набувають більшї зляюкісності, стають морфологічно і цитохїмічно недиференційованими. У кровотворних органах і в крові збільшується кїлькїсть бластних клїтин з дегенеративними змїнами ядра і цитоплазми. Лейкозні клїтини поширюються за межї системи крові, утворюючи лейкозні їнфільтрати в рїзних органах. Внаслідок вїдбору знищуються клїтини тих клонів, на які діяли фактори їмунного захисту, гормони органїзму, цитостатичні засоби (хїмічні, гормональні), їонїзуюче випромїнювання в процесї променевої терапїї. Домїнують клони пухлинних клїтин, найбільш

стійких до цих впливів.

При лейкозі порушується гемопоез, що зумовлює панцитопенію, особливо значну у разі гострого лейкозу. Лейкозні клітини не тільки зміщують кровотворну паренхіму кісткового мозку, а й, можливо, гальмують диференціацію нормальних стовбурних клітин. Наслідком пригнічення гемопоезу є розвиток анемії і тромбоцитопенії. Остання певною мірою пояснює виникнення характерного для лейкозу геморагічного синдрому.

Депресія грануло-, моноцито- і лімфопоезу зумовлює порушення фагоцитозу, пригнічення гуморальних і клітинних реакцій імунітету (утворення антитіл). Це створює умови для приєднання вторинної інфекції, а також активізації аутоінфекції. Втрата лімфоцитами функції імунологічного нагляду спричинює утворення заборонених клонів, які здатні синтезувати антитіла проти власних тканин - розвиваються аутоімунні процеси.

Картина крові. Вміст лейкоцитів у крові залежно від форми лейкозу може бути нормальним - алейкемічна форма, помірно збільшеним ($20-50 \cdot 10^9$ на 1 л) - сублейкемічна, дуже високим ($200-500 \cdot 10^9$ на 1 л і вище) - лейкемічна і зниженим - лейкопенічна форма. В лейкограмі виявляється ядерне зрушення вліво. Спостерігаються дегенеративні зміни, атипія клітин, що утруднює ідентифікацію їх. Характерні також анемія і тромбоцитопенія.

Гостріш лейкоз супроводжується появою в крові бластних клітин, які диференціюють за допомогою цитохімічних методів дослідження. Спостерігається лейкемічний провал - відсутність перехідних форм між бластними клітинами і зрілими сегментоядерними гранулоцитами. Це відбиває глибокі порушення лейкопоезу - різке зниження здатності клітин до диференціації.

Для хронічного мієлолейкозу характерне збільшення в лейкограмі кількості нейтрофільних гранулоцитів - метамієлоцитів, паличкоядерних, сегментоядерних із зрушенням вліво до мієлоцитів та одиничних мієлобластів. Може бути підвищена кількість еозинофільних і базофільних гранулоцитів (еозинофільний і базофільний лейкоцитоз). У термінальній стадії настає бластний криз, при якому в крові різко зростає вміст бластних клітин - мієлобластів, потім недиференційованих бластів.

Хронічний лімфолейкоз характеризується лімфоцитозом (частіше трапляється В-лімфоцитарний варіант лейкозу), при цьому 80-98% лімфоцитів зрілі, трапляються одиничні пролімфоцити і лімфобласти, тіні Гумпрехта (лімфоцити в стані лізісу). В кістковому мозку відбувається майже тотальне заміщення лімфоцитами інших гемопоетичних ростків. Бластний криз при цій формі лейкозу виникає рідко.

Лекція № 10

Тема: Патолофізіологія системного кровообігу. Серцева недостатність при пошкодженні міокарду . Некрози міокарду . Гіпертонічна хвороба.

Аритмії : етіологія , патогенез.

Мета:

- ознайомитися з сучасними визначенням компенсаторних та патологічних змін гемодинамики.
- вміти пояснити хворому необхідність відмовитись від гальмуючих привичок (алкоголь, табак, наркотики га інше).

Основні поняття: Недостатність серця, механізми компенсації, некоронарогенні ушкодження серця, інфаркт міокарду, аритмії.

План і організаційна структура лекції:

Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ СИСТЕМНОГО КРОВООБІГУ

За нормальних умов координована робота серця й судин забезпечує кров'ю органи і тканини відповідно до їхніх потреб. У стані повного спокою сумарна потреба в крові становить у дорослої людини близько 3 л/хв-м*. Під час інтенсивної роботи вона може зрости у 3—4 рази, а в спортсменів ще більше.

Великі функціональні можливості системи кровообігу та адекватне пристосування її до потреб організму забезпечуються тим, що серце й судини мають гонку і водночас стійку регуляцію. Ця регуляція, як внутрішньосерцева, так і загальна нервово-гуморальна, забезпечує не лише координовану роботу різних відділів серця, ного зв'язок із судинами, а й зв'язок з іншими системами — дихання га крові. Тому на підвищення вимоги до кровообігу реагує не лише серце (збільшенням хвилинного об'єму серця) чи судини (змінюю тонуусу, перерозподілом ііггенсивності регіонарного кровообігу), а й система дихання (збільшенням легеневої вентиляції, утилізації кисню тканинами) і система кровотворення (актн-візаіісю ернтропоезу).

Патологія кровообігу, яка може виникнути внаслідок ушкодження серця чи судин або порушення регуляції їх, також супроводить розвиток перелічених вище пристосувань. Завдяки цьому надовго можуть компенсуватися порушення у тій чи іншій ланці кровообігу. Проте якщо ушкодження надто велике, а компенсаторні можливості організму зменшені або вичерпані, то розвивається недостатність кровообігу.

Недостатність кровообігу— це порушення гемодинамікн, яке виявляється

втому, що органи і тканини не забезпечуються погрібною кількістю циркулюючої крові, а це, в свою чергу, спричинює недостатнє забезпечення їх киснем, поживними речовинами, порушення видалення кінцевих продуктів обміну.

Недостатність кровообігу може виникнути внаслідок погіршення роботи серця (недостатність серця) або зміни функцій судин (недостатність судин). Часто спостерігається комбінована серцево-судинна недостатність. Як правило, будь-яка ізольована форма недостатності в подальшому стає змішаною.

Перебір кожної з цих- форм може бути гострим або хронічним і мати різний ступінь вияву, набуваючи він вигляду компенсованої (прихованої), субкомпенсованої чи декомпенсованої (явної) недостатності.

РОЗЛАДИ КРОВООБІГУ, ПОВ'ЯЗАНІ З ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ

Робота серця характеризується особливостями, пов'язаними з його функціонуванням, метаболізмом, кровопостачанням та інервацією, які зумовлюють якісні відмінності патологічних процесів, що розвиваються в ньому. До них належить безперервність функціонування серця за рахунок спеціалізованого апарату автоматизму та високий аеробний метаболізм. Навіть за максимальної напруги гліколізу він не може покрити більше 10—20% енергетичної потреби серця, що робить серцевий м'яз дуже чутливим до нестачі кисню.

Серце добре постачається кров'ю. Особливістю судин серця є високий тонус, який у випадку збільшеного навантаження дає їм змогу розширитися у 5-6 разів, наявність анастомозів між артеріями четвертого-п'ятого порядку, а також між артеріями і капілярами та невелика кількість анастомозів між вільними артеріями. Тому коли магістральна артерія вимикається, внутрішньосерцеві анастомози неспроможні забезпечити нормальну циркуляцію крові, оскільки ними надходить не більше чверті вихідної кількості її.

Оскільки міокард навіть за умов спокою бере з крові, що надходить, гри чверті кисню (скелетний м'яз у спокої, наприклад, бере лише 20—30% кисню), єдиним способом забезпечення підвищеної потреби серця в кисні є збільшення вільної течії крові. Це робить серце, як жоден інший орган, залежним від стану судин, механізмів регуляції вільної течії крові і здатності вільних артерій адекватно реагувати на зміни навантаження.

Серце дуже чутливе до порушень обміну електролітів, від якого залежать автоматизм, провідність, взаємозв'язок збудження і скорочення, а також стан деяких ферментних систем.

Серце іннервується симпатичною і парасимпатичною частинами вегетативної нервової системи, а за насиченістю адренергічними нервовими речовинами, а також за вмістом нордропіну має собі рівних серед інших органів. Відомо, що медіатор симпатичної нервової системи підвищує напругу, яку розвиває м'язове волокно серця, посилює обмін речовин, споживання кисню і жирних кислот, обмін іонів кальцію та калію. Таке

переважання симпатичної іннервації створює передумови для підвищеної вразливості міокарда.

Встановлено, що м'язові клітини серця дорослого організму не діляться, не здатні до регенерації. Заміщення функції клітин, що загинули, і пристосування до тривалого підвищеного навантаження відбувається тільки за рахунок збільшення внутрішньоклітинних структур неушкоджених клітин, гіпертрофії їх.

Незалежно від причини виникнення патологічного процесу в серці наслідки його типові — це порушення кровообігу і кровопостачання органів і тканин.

НЕДОСТАТНІСТЬ СЕРЦЯ

Недостатність серця розвивається при невідповідності навантаження на серце його здатності виконувати роботу, яка визначається кількістю крові, що надходить до серця, та опором вигнанню крові в аорті й легеневому стовбурі. Отже, недостатність серця виникає тоді, коли серце не може за наявного опору Neroкачати в артерії всю кров, що надійшла венами.

Розрізняють три патофізіологічних варіанти недостатності серця.

1..... Недостатність серця від перевантаження розвивається під час захворювань, які спричинюють збільшення опору серцевому викиду чи припливу) крові до певного відділу серця, наприклад при пороках серця, гіпертензії у великому чи малому колі кровообігу, ртеріовенозних фістулах або під час виконання надмірної фізичної роботи. У' них випадках на серце з нормальною скорочувальною здатністю лягає надмірне навантаження.

Недостатність серця через ушкодження міокарда-, спричинене інфекцією, інтоксикацією, гіпоксією, авітамінозом, порушенням вінцевого кровообігу, втому, деякими спадковими дефектами обміну. У таких випадках недостатність розвивається навіть за нормального чи зменшеного навантаження на серце.

3. Змішана форма недостатності серця виникає у разі поєднання ушкодження міокарда та його перевантаження, наприклад при ревматизмі, коли спостерігається комбінація запального ушкодження міокарда й порушення клапанного апарату серця. Такий варіант недостатності серця виникає і в тих випадках, коли внаслідок дистрофічних змін або загибелі частин м'язових волокон серця на решту припадає підвищене навантаження.

НЕДОСТАТНІСТЬ СЕРЦЯ ВІД ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ, МЕХАНІЗМИ КОМПЕНСАЦІЇ

Підвищене навантаження на серце може бути наслідком збільшення кількості крові, що припливає, або посилення опору крові, що відтікає. Перше спостерігається під час фізичної роботи або при пороках серця, що супроводжуються недостатністю клапанного апарату. За таких пороків під час діастолі в порожнину серця надходить не лише та кров, яка припливає нормальними шляхами, а й та, яка внаслідок неповного замикання клапанів вки-нута з порожнини під час систолі. Те саме спостерігається й при уроджених дефектах перегородок серця. У другому випадку причиною підвищеного навантаження на серце є звуження вихідного отвору з

порожнини серця (наприклад, отвору легеневого стовбура чи аорти, передсердно-шлуночкового отвору). Збільшення опору відтоку крові виникає також внаслідок гіпертензії, генералізованого атеросклерозу, пневмосклерозу.

В експерименті різні види порушення діяльності серця вивчають шляхом створення штучного пороку клапанів або звуження (коарктанії) великих відвідних судин — аорти й легеневого стовбура. Серце здатне швидко пристосовуватися до підвищеного навантаження й виконуючи підвищену роботу, компенсувати можливі розлади кровообігу. При ньому, залежно від виду навантаження, спрацьовує той чи інший механізм компенсації.

У разі перевантаження об'ємом крові спрацьовує гетерометричний механізм компенсації (Франка—Стерлінга). Під час діастоли підвищується кровонаповнення порожнин (або однієї порожнини) серця, що зумовлює збільшене розтягнення м'язових волокон. Наслідком такого розтягнення є посилене скорочення серця під час систоли. Цей механізм зумовлений властивостями клітин міокарда. У відомих межах навантаження існує, лінійна залежність між кількістю крові, що надходить, і силою скорочення серця. Проте якщо ступінь розтягнення м'язового волокна перебільшує припустимі межі, то сила скорочення знижується. Зменшення активності напруження відбувається в разі розтягнення сегмента міокарда понад 25 % його вихідної довжини, що відповідає збільшенню об'єму порожнини лівого шлуночка приблизно на 100%. За допустимих перевантажень лінійні розміри серця збільшуються не більше ніж на 15—20 %. Розширення порожнин серця при цьому супроводжується збільшенням ударного об'єму і називається тоногенною дилатацією.

При підвищеному опорі відтоку крові спрацьовує гомеометричний механізм компенсації. В цьому випадку довжина м'язового волокна серця збільшується не так різко, але підвищуються тиск і напруження, що виникли внаслідок скорочення м'яза в кінці діастоли. Сила серцевих скорочень збільшується не відразу, а поступово з кожним наступним скороченням серця, доки не досягне рівня, необхідного для збереження сталості хвилинного об'єму серця. У відомих межах навантаження потужність, що розвивається при скороченні серця, лінійно пов'язана з величиною опору відтоку крові. В разі виходу за ці межі сила скорочення серця знижується.

Енергетичне обидва механізми компенсації підвищеного навантаження нерівноцінні. Так, при однаковому збільшенні зовнішньої роботи серця, розрахованому за добутком хвилинного об'єму серця на середній систолічний тиск в аорті, споживання кисню серцем зміниться не однаково, залежно від того, чим зумовлене зростання роботи — збільшенням надходження крові до серця чи збільшенням аортального опору. Якщо робота подвоїлася за рахунок збільшення удвічі хвилинного об'єму серця, то споживання кисню зростає лише на одну чверть, якщо ж робота подвоїлася за рахунок збільшення удвічі опору відтоку крові, то споживання кисню міокардом збільшується на 200 %. Це пояснюється тим, що при гомеометричному механізмі компенсації для подолання підвищеного опору відтоку крові потрібне значне підвищення систолічного тиску, якого можна досягти шляхом підвищення величини і

швидкості напруження м'язовою волокна. Л саме фаза ізометричного напруження є найбільш енергоємною і визначає витрату АТФ та споживання кисню міокардом. Отже, гетеромегричний механізм компенсації є економічнішим за гомеометричний, чим, можливо, і пояснюється більш сприятливий перебіг тих патологічних процесів, що супроводжуються розвитком механізму Франка—Стерлінга, наприклад, недостатності клапанів порівняно зі стенозом отвору.

Компенсаторним механізмом, що забезпечує сталість хвилинного об'єму серця, також може бути прискорення скорочень серця — тахікардія. Вона може виникнути як за рахунок прямого впливу підвищеного тиску крові в порожнині правого передсердя на водія ритму пазушно-передсердний вузол, так і за рахунок нервових і гуморальних екстракардіальних впливів. З енергетичної точки зору це найменш вигідний механізм компенсації, оскільки він супроводжується, по-перше, витрачанням великої кількості кисню, по-друге, значним скороченням діастолі — періоду відновлення і відпочинку міокарда і, по-третє, погіршенням гемодинамічної характеристики серця: під час діастолі шлуночки не встигають заповнюватися кров'ю, систола стає менш повноцінною, оскільки при цьому неможлива мобілізація гетеромегричного механізму компенсації.

Описані механізми компенсації при перевантаженні серця можна продемонструвати і на ізольованому, позбавленому регуляторних зв'язків з організмом серні. Вони зумовлені властивостями серцевого м'яза, його провідної системи і певною мірою функцією в нутрі серця нервової системи. Остання представлена нейронами, розміщеними в серні до рівня передсердно-шлуночкової перегородки, які утворюють рефлекторні дуги в межах серця. Вважають, що функція внутрішньосерцевої нервової системи полягає в пристосуванні діяльності серця до навантаження і координації роботи передсердь та шлуночків серця, лівої і правої його половин.

На внутрішньосерцеві механізми регуляції впливають позасерцеві — нервові і гуморальні. Серед них особлива роль належить симпатичній частині вегетативної нервової системи, її медіаторам норадреналіну й адреналіну. Перший виділяється нервовими закінченнями, другий клітинами мозкової речовини надниркових залоз.

Ці медіатори (катехоламіни) взаємодіють з рецепторами на поверхні кардіоміоциту. Рецептори симпатичної нервової системи поділяють на два класи: α - і β -рецептори. Кожний з яких поділяється на підкласи: α_1 , α_2 ; β_1 , β_2 . В серці ссавців містяться переважно β_1 -рецептори, а в непосмутованій м'язовій тканині судин — α_1 і β_2 -рецептори. Внутрішньоклітинні ефекти стимуляції рецепторів зумовлені підвищенням цАМФ, збільшенням активності цАМФ-залежної протеїн кін ази. зміною потоків іонів Ca^{2+} і зв'язування Ca^{2+} клітинними структурами. При збудженні симпатичної нервової системи значно збільшуються сила і швидкість серцевих скорочень, зменшується об'єм залишкової крові в порожнинах серця за рахунок повнішого вигнання крові під час систоли (при звичайному навантаженні близько половини крові у шлуночку залишається в кінці систоли), підвищується частота скорочень

серця. У разі підвищення тонуусу симпатичних нервів і виділення великої кількості катехоламінів більш ефективно компенсується перевантаження і за рахунок внутрішньосерцевих регуляторних механізмів.

Порушення симпатичної іннервації серця, зокрема після введення деяких фармакологічних засобів або при експериментальній симпатектомії, утруднює мобілізацію компенсаторних механізмів, що знижує функціональні можливості серця.

Якщо навантаження на серце надмірне, компенсаторні механізми не справляються з ним і розвивається гостра недостатність серця. При цьому в серцевому м'язі виникають зміни у вигляді внутрішньоклітинного накопичення іонів натрію і кальцію, порушення синтезу макроергічних сполук, закиснення внутрішньоклітинного середовища з настанням порушення процесів скорочення і розслаблення серцевого м'язового волокна. Це зумовлює зниження сили і швидкості скорочення серцевого м'яза, збільшення залишкового систолічного об'єму і діастолічного тиску, розширення порожнини серця. Гостра недостатність серця супроводжується серйозними порушеннями — підвищенням венозного тиску, зниженням хвилинного об'єму серця, гіпоксією тканин. У серцевому м'язі поряд з обмінними можуть виникати і структурні зміни, через які навіть при зменшенні подальшого навантаження функція серця може не нормалізуватися.

Гостра недостатність серця розвивається також при фібриляції шлуночків, пароксизмальній тахікардії, інфаркті міокарда, міокардиті, тромбозі клапанного отвору, емболії легеневої артерії, тампонаді серця. При цьому спостерігається недостатнє наповнення кров'ю артеріальної системи, що зумовлює ішемію головного мозку з тяжкими змінами його функції, які нагадують картину шоку і нерідко супроводжуються втратою свідомості та судорогами.

У разі тривалого перевантаження серця, наприклад, при пороках клапанів, гіпертонічній хворобі розвиваються довгострокові механізми компенсації у вигляді специфічних обмінних і структурних змін у міокарді, що зумовлює збільшення маси серця, посилює його функцію.

У разі тривалого перевантаження серця, наприклад, при пороках клапанів, гіпертонічній хворобі розвиваються довгострокові механізми компенсації у вигляді специфічних обмінних і структурних змін у міокарді, що зумовлює збільшення маси серця, посилює його функцію.

Гіпертрофія міокарда. Тривале збільшення навантаження на серцевий м'яз супроводжується збільшенням навантаження на одиницю м'язової маси і потребує більшої інтенсивності функціонування її структур. У відповідь на підвищення навантаження активізується генетичний апарат м'язових і сполучнотканинних клітин. Так, у піддослідної тварини через кілька годин після звуження аорти в клітинах серця виявляються ознаки посилення функції ядра, збільшення синтезу РНК і кількості рибосом. Під кінець першої доби посилюється синтез білків, що спричинює швидке збільшення об'єму м'язового волокна, його гіпертрофію і, як правило, супроводжується гіпертрофією того відділу серця, на який припадає підвищене навантаження.

При цьому збільшується об'єм кожного серцевого м'язового волокна, загальна ж кількість волокон залишається незмінною. За рахунок гіпертрофії міокарда навантаження на одиницю м'язової маси знижується до нормального рівня.

У разі зниження навантаження, наприклад після ліквідації стенозу, відновлення клапанів, маса міокарда зменшується до норми. Це вказує на те, що інтенсивність синтезу білків у клітинах міокарда значною мірою регулюється рівнем навантаження. Крім того, цей процес контролюється механізмами нервово-гуморальної регуляції.

Гіпертрофія міокарда — явище пристосувальне, спрямоване на виконання підвищеної роботи без істотного підвищення навантаження на одиницю м'язової маси міокарда. Це досить досконале пристосування. Так, гіпертрофія міокарда у спортсменів дозволяє серцю виконувати дуже велику роботу. При цьому змінюється і нервова регуляція серця, що значно розширює діапазон його адаптації і можливості переносити значні навантаження. Але в під час патологічних процесів гіпертрофія серця довго компенсує порушення, що виникають. Так, наприклад, під час розтинів було виявлено, що близько 4 % людей мають клапанні пороки, які супроводжуються гіпертрофією серця, і лише в 0,5—1 % осіб захворювання проявлялося клінічно.

З'ясуванню механізмів розвитку гіпертрофії серця, особливостей обміну і функцій гіпертрофованого міокарда, причин виникнення декомпенсації серця сприяло вивчення процесу в експерименті. Велика заслуга у створенні різних експериментальних моделей захворювань серця, зокрема експериментальних пороків серця, належить О. Б. Фохту.

При експериментальному відтворенні розриву клапана або звуження аорти гостро підвищується навантаження і змінюється гемолінаміка. Це може спостерігатися в ряді випадків і в людини, наприклад під час травматичного ушкодження клапанного апарату, гострого перевантаження серця, гіпертензивного кризу. Експериментальна модель гострого перевантаження серця дає змогу з'ясувати послідовність змін, що відбуваються, визначити причинно-наслідковий зв'язок їх.

Гіпертрофоване серце відрізняється від нормального низкою обмінних. Функціональних і структурних ознак, які є відбиттям, з одного боку, можливості протягом тривалого часу долати підвищене навантаження, а з другого — наявності передумов для виникнення патологічних змін.

Збільшення маси серця стається за рахунок стовщення кожного м'язового волокна, що супроводжується зміною співвідношення внутрішньоклітинних структур. Об'єм клітини при цьому збільшується пропорційно кубу лінійних розмірів, а поверхня — пропорційно квадрату їх, що зумовлює зменшення клітинної поверхні на одиницю маси клітини. Відомо, що через поверхню клітини відбувається її обмін з позаклітинною рідиною — поглинання кисню, поживних речовин, виведення продуктів метаболізму, обмін води й електролітів. Внаслідок перелічених змін виникають умови для погіршення постачання м'язового волокна, особливо його центральних відділів.

Клітинна мембрана відіграє велику роль у проведенні збудження і в поєднанні процесів збудження й скорочення, здійснюваному через тубулярну

систему і саркоплазматичну сітку. Оскільки ріст цих утворень при гіпертрофії м'язового волокна також відстає, то створюються передумови для порушення, скорочення і розслаблення кардіоміоцитів: внаслідок сповільнення виходу іонів кальцію в саркоплазму погіршується скорочення, а в результаті утруднення зворотного транспорту іонів кальцію — розслаблення. Іноді можуть виникати локальні контрактири окремих кардіоміоцитів.

У разі гіпертрофії збільшення об'єму клітини перевищує збільшення об'єму ядра. Здатність ядра високодиференційованого Т клітини до поділу різко обмежена. При цьому збільшуються тільки лінійні розміри ядра за рахунок зростання кількості, хромосом, що супроводжується деяким збільшенням вмісту ДНК. Оскільки роль ядра полягає в забезпеченні білкового синтезу, а отже, і процесів відновлення внутрішньоклітинних структур, то відносно зменшення ядра може спричинити порушення синтезу білків і погіршення пластичного забезпечення клітини.

У процесі розвитку гіпертрофії маса мітохондрій спочатку збільшується швидше, ніж маса скоротливих білків, створюючи умови для достатнього енергетичного забезпечення і повної компенсації функції серця. Проте в подальшому, в міру ускладнення процесу, збільшення маси мітохондрій починає відставати від росту маси цитоплазми. Мітохондрії починають зазнавати граничного навантаження, в них розвиваються деструктивні зміни, знижується ефективність їх роботи, порушується окисне фосфорування. Це спричинює погіршення енергетичного забезпечення гіпертрофованої клітини.

Збільшення маси м'язових волокон часто не супроводжується адекватним збільшенням капілярної сітки, особливо у випадках швидкого розвитку гіпертрофії серця. Великі вінцеві артерії також не здатні до потрібного пристосувального росту. Тому під час навантаження погіршується судинне забезпечення гіпертрофованого міокарда .

У гіпертрофованому серці порушена структура вставних дисків і 1- ліній, внаслідок чого змінюється електрична активність міокарда, погіршуються координованість скорочення серця в цілому.

У процес гіпертрофії міокарда втягується нервовий апарат серця. Спостерігається посилене функціонування внутрішньо- і позасерцевих нервових елементів. Проте ріст нервових елементів відстає від росту маси скоротливого апарату міокарда. Відбувається виснаження нервових клітин; порушуються трофічні впливи, зменшується вміст норадреналіну в міокарді, що спричинює погіршення скоротливих властивостей, утруднення мобілізації його резервів. Отже, порушується і регуляторне забезпечення серця.

Гіпертрофоване серце за рахунок збільшення маси скоротливого й енергозабезпечуючої апарату здатне тривалий час виконувати значно більшу роботу, ніж здорово серце, зберігаючи при цьому нормальний метаболізм. Проте здатність пристосовуватися до зміни навантаження, діапазон адаптаційних можливостей у гіпертрофованого серця обмежені. Зменшений функціональний резерв. Незбалансованість внутрішньоклітинних і тканинних структур зумовлює більшу вразливість гіпертрофованого серця у разі впливу несприятливих факторів.

Тривале інтенсивне навантаження на серцеве м'язове волокно призводить до виснаження його функції. Причиною може бути розлад скоротливої функції м'язового волокна внаслідок зменшеного утворення енергії мітохондріями і порушення використання енергії скоротливим апаратом. При різних формах недостатності серця один з них патологічних варіантів може переважати, зокрема, у разі тривалої гіперфункції серця провідним є порушення використання енергії. Одночасно із зменшенням скоротливої функції утруднюється розслаблення м'язового волокна, виникають локальні м'язові контрактури, а в подальшому — дистрофія і загибель кардіоміоцитів.

Підвищене навантаження нерівномірно розподіляється між різними групами м'язових волокон: ті, що інтенсивніше функціонують, швидше виснажуються, і гинуть і заміщуються сполучною тканиною, а решта бере на себе навантаження, яке все зростає. Заміщення ж кардіоміоцитів сполучнотканинними елементами спричинює здавленням сусідніх клітин, зміни механічних властивостей серця, подальше погіршення дифузії, поглиблення порушень обміну. Вважається, що в разі заміни сполучною тканиною 20 -30 % маси серця нормальна робота його неможлива.

Дистрофічні зміни серцевого м'яза супроводжуються розширенням порожнин серця, зниженням сили серцевих скорочень— виникає міогенна дилатація серця, при якій збільшується об'єм крові, що залишається під час систоли в порожнинах серця, переповнюються вени. Підвищений тиск крові в порожнині правого передсердя і в устях порожнистих вен прямо (впливом на пазушко-передсердний вузол) і рефлекторно (рефлекс Бейнбріджа) зумовлює тахікардію, яка ускладнює порушення обміну в міокарді. Тому розширення порожнин серця і тахікардія є грізними симптомами розвитку декомпенсації.

Оцінюючи біологічне значення гіпертрофії міокарда, слід звернути увагу на внутрішню суперечність даного явища. З одного боку, не досить досконалий пристосувальний механізм, який забезпечує протягом тривалого часу виконання серцем підвищеної роботи в нормальних і патологічних умовах, а з другого — особливості структури і функції гіпертрофованого серця є передумовою для розвитку патології. 1 Ієрсважання першого чи другого в кожному конкретному випадку визначає особливості перебігу патологічного процесу.

За динамікою змін обміну, структури і функції міокарда у фазі компенсаторної гіперфункції серця виділяють три основні стадії (Ф. З. Меерсон).

1. Аварійна стадія розвивається безпосередньо після підвищення навантаження, характеризується поєднанням патологічних змін у міокарді (зникнення глікогену, зниження ріння креатин фосфату, зменшення вмісту внутрішньоклітинного калію і підвищення вмісту натрію, мобілізація гліколізу, накопичення лактату) з мобілізацією резервів міокарда та організму в цілому. У цій стадії підвищені навантаження на одиницю маси міокарда, інтенсивність функціонування структури (ІФС), відбувається швидко, протягом тижнів, збільшення маси серця за рахунок посиленого синтезу білків і стовщення м'язових волокон.

2..... Стадія завершеної гіпертрофії і відносно стійкої гіперфункції У цій стадії маса міокарда збільшена на 100—120 % і більше не зростає, ІФС нормалізувалася. Патологічні зміни в обміні та структурі міокарда не виявляються, споживання кисню, утворення енергії, вміст макроергічних сполук не відрізняються від норми. Нормалізувалася гемодинаміка. Гіпертрофоване серце пристосувалося до нових умов навантаження і протягом тривалого часу компенсує його.

3..... Стадія поступового виснаження і прогресуючого кардіосклерозу характеризується глибокими обмінними і структурними змінами в енергетичних і скоротливих елементах міокарда. Частина м'язових волокон гине і заміщується сполучною тканиною, ІФС зростає. Порушується регуляторний апарат серця. Прогресуюче виснаження компенсаторних механізмів призводить до розвитку хронічної недостатності серця, а в подальшому — до недостатності кровообігу.

Хронічна, або застійна, недостатність серця розвивається поступово, переважно внаслідок метаболічних порушень у міокарді при тривалій гіперфункції серця або різних видах ураження міокарда. Через недостатність викиду крові з серця зменшується кровонаповнення органів на шляхах відтоку. Водночас внаслідок нездатності серця перекачати всю кров, що надходить до нього, розвивається застій на шляхах припливу крові, тобто у венах. Оскільки об'єм венозного русла приблизно в 10 разів перевищує об'єм артеріального, у венах скупчується значна кількість крові.

У разі порушення роботи переважно одного шлуночка серця недостатність кровообігу набуває деяких специфічних ознак і називається відповідно недостатністю за лівошлуночковим чи правошлуночковим типом. У першому випадку застій крові спостерігається у венах малого кола кровообігу, що може призвести до набряку легень, у другому — у венах великого кола, при цьому збільшується печінка, з'являються набряки на ногах, асцит.

Порушення скоротливої функції міокарда не відразу спричинює розвиток недостатності кровообігу. Як пристосувальний механізм спочатку рефлекторно знижується периферичний опір в артеріолах великого кола кровообігу, що полегшує приплив крові до більшості органів. Рефлекторно звужуються артеріоли в малому колі кровообігу, внаслідок чого зменшується приплив крові до лівого передсердя і водночас знижується тиск у системі легеневих капілярів. Останнє є механізмом захисту легеневих капілярів від переповнення кров'ю і запобігає розвитку набряку легень.

Характерною є певна послідовність розладу функції різних відділів серця. Так, декомпенсація функції сильного лівого шлуночка швидко зумовлює порушення функції лівого передсердя, застій крові в малому колі кровообігу, звуження легеневих артеріол. Потім менш сильний правий шлуночок змушений долати підвищений опір у малому колі, що призводить до його декомпенсації і розвитку недостатності за правошлуночковим типом.

Гемодинамічні показники при хронічній недостатності серця змінюються таким чином: знижується хвилинний об'єм серця (з 5—5.5 до 3—4 л/хв); у 2-

4 рази сповільнюється швидкість течії крові; артеріальний тиск змінюється мало, венозний тиск підвищується; капіляри і посткапілярні вени розширюються, течія крові в них сповільнюється, тиск підвищується.

Виникають патологічні зміни в інших органах і системах. Сповільнення течії крові у великому колі кровообігу і порушення кровообігу в легенях зумовлюють підвищення кількості відновленого гемоглобіну в крові. Внаслідок цього шкіра і слизова оболонка набувають характерного синюшного кольору (ціаноз). Тканинам не вистачає кисню.

Гіпоксія супроводжується накопиченням недоокиснених продуктів обміну і CO₂ — розвивається ацидоз. Ацидоз і гіпоксія зумовлюють порушення регуляції дихання, виникає задишка. Щоб компенсувати гіпоксію, стимулюється еритроцитопоез, збільшується загальний об'єм циркулюючої крові і відносний вміст клітин крові, що, проте, спричинює підвищення в'язкості крові й погіршує гемодинамічні властивості її.

Внаслідок підвищення тиску у венозних ділянках капілярів та ацидозу в тканинах розвивається набряк, який, у свою чергу, посилює гіпоксію, оскільки при цьому збільшується дифузійний шлях від капіляра до клітини. Розвитку застійного набряку сприяють загальні порушення обміну води й електролітів (затримка в організмі натрію і воли). Це є ще одним доказом внутрішньої суперечливості механізмів компенсації при патологічному процесі. Механізми, які еволюційно виникли для забезпечення достатнього вмісту в організмі солей і рідини у разі загрози зневоднення чи при втраті крові, у випадку недостатності серця діють на шкоду. У хворих з недостатністю серця надлишок вживаної солі не виводиться нирками, як це відбувається в здоровій людині, а затримується в організмі разом з еквівалентною кількістю води.

Порушення живлення тканин за тривалої недостатності кровообігу спричинює глибокий і необоротний розлад внутрішньоклітинного метаболізму, що супроводжується порушенням синтезу білків, в тому числі дихальних ферментів, розвитком гіпоксії гістотоксичного типу. Ці явища характерні для термінальної фази недостатності кровообігу. У поєднанні із значним порушенням функції травного каналу прогресуюча недостатність кровообігу призводить до важкого виснаження організму - серцевої кахексії.

НЕДОСТАТНІСТЬ СЕРЦЯ ПРИ УШКОДЖЕННІ МІОКАРДА

Як уже зазначалось, іншим патофізіологічним механізмом виникнення недостатності серця є ушкодження серцевого м'яза. Воно може бути запального чи дистрофічного характеру, наслідком генетичних дефектів, інфекції, інтоксикації, імунopatологічних процесів, хвороб, що зумовлюють гіпоксію міокарда чи призводять до порушення білкового, ліпідного, мінерального і вітамінного обміну.

При цьому може порушуватися утворення макроергічних фосфатів у кардіоміocyтах або використання їхньої енергії. Пронеси першого роду виникають у разі недостатнього надходження кисню в кардіоміocyт, зменшення вмісту його в крові або ішемії, а також при порушенні надходження субстратів окиснення, функціонування мітіохондрій. системи креатинкіназа — креатинфосфат; другого — внаслідок ушкодження

білків міофібрил, саркоплазматичної сітки і розладу обміну основних іонів кальцію, калію, натрію. Одним із механізмів ушкодження кардіоміоциту може бути порушення його мембранних структур внаслідок перекисного окиснення ліпідів, що входять до їхнього складу, вільними радикалами і гідроперекисами. Підвищення ж рівня вільнорадикального окиснення, в свою чергу, може виникнути при порушеннях окисного метаболізму в кардіоміоциті або внаслідок недостатності антиоксидантних систем. Насамперед порушуються функції специфічних мембранних насосів (Ca⁺-К-АТФаза, Са-АТФаза), поступово збільшується проникність мембрани, потім відбувається ушкодження фосfolіпідів ній і виникнення дефектів. Порушення мембрани призводить до зміни потоків іонів натрію, калію, хлору і води, що, в свою чергу, зумовлює набухання клітини, а також до значного надходження іонів кальцію з розпитком токсичних ефектів цього катіона. Може збільшуватися кількість виявлених α - та ρ -адриорецепторів і вивільнення катехоламінів з нервових закінчень, то поглиблює первинне ушкодження.

У випадках порушень обміну, що зайшли надто далеко, можлива загибель кардіоміоцитів.

Некоронарогенні ушкодження серця. Існує кількість експериментальних моделей некрозу серцевого м'яза, виникнення якого не пов'язане з патологією судин серця. Ці моделі певною мірою відбивають ситуацію, що спостерігається за природних умов.

Гіпоксичний некроз міокарда може бути відтворений за допомогою різних видів гіпоксії: гіпоксичної, гемічної. На фоні загальної недостатності кисню в організмі, яка зумовлює підвищення навантаження на систему кровообігу, розвивається некротичне ушкодження м'язових волокон серця. Розвиткові некрозу сприяє фіксація тварини у незручній позі, наприклад розтягуванням у станку, або додаткове навантаження біг у тредбані.

Електролітно-стероїдна кардіопатія з некрозом. За спостереженнями Сельс, у разі введення турам значної кількості солей нагрію у поєднанні з деякими аніонами (сульфатами, фосфатами) у серці з'являються осередки ушкодження дегенеративно-некротичного типу, які часто супроводжуються гіалінозом судин інших органів. Ці ушкодження поширюються або виникають після введення меншої кількості солей, якщо одночасно вводяться деякі стероїдні гормони надниркових залоз. На такому фоні легше розвиваються й тяжче перебігають ушкодження серця, зумовлені іншими причинами. Наприклад, навіть невеликі дози норадреналіну, похідних калмшферолу, гіпоксія, м'язове напруження або, навпаки, значне обмеження рухомості, спричинюють поширення некрозу міокарда. Солі калію і магнію при ньому мають захисну дію.

Імунні ушкодження серця можливі після введення в організм експериментальної тварини гетерогенної сироватки, що містить антитіла проти білків серця тварини даного виду (кардіоцитогаксини). Доведено також, що в організмі можуть утворюватись антитіла і сенсibiliзовані лімфоцити, спрямовані проти тканин власного серця. І цьому сприяє проникнення в кров денату рованих компонентів некротизованих кардіоміоцитів. В експерименті

аналогічний процес можна викликати введенням тварині суспензії міокарда із стимулятором імунної реакції (ад'ювантом Фрейда). Ушкодження серця може бути зумовлене і циркулюючими імунними комплексами антиген — антитіло — комплемент, а також фіксацією на його структурах цитофільних антитіл типу іді: і наступною реакцією їх з антигеном.

Коронарогенні ушкодження серця. Ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда. Як зазначалося раніше, особливості функціонування, метаболізму і кровопостачання серця роблять його надзвичайно вразливим у разі порушення відповідності між потребою міокарда в кисні і рівнем припливу крові через вінцеві артерії.

Захворювання й патологічні стани, що супроводжують ься порушенням кровообігу в міокарді, до якого призводять ушкодження вінцевих артерій, переважно атеросклеротичного характеру, об'єднані в особливу нозологічну одиницю, що дістала назву ішемічної хвороби серця (ІХС). ІХС може проявлятися переважно функціональними розладами і больовим синдромом (стенокардія) або зумовлювати некротичні зміни міокарда. Останні можуть мати велико- і малоосередковий характер, гострий або хронічний перебіг. Серед форм ІХС за особливостями патогенезу га клінічним значенням слід виділити інфаркт міокарда.

Інфаркт міокарда — це осередкова ішемія і некроз м'яза серця, що виникають унаслідок припинення припливу крові через одну з гілок вінцевих артерій або при надходженні н в кількості, недостатній для покриття енергетичних потреб міокарда. Здебільшого ушкодження стінки вінцевих артерій спричинює атеросклероз.

Останнім часом порушення кровопостачання серця стало настільки поширеним і має таку високу питому вагу серед інших видів патології в людини, що говорять про своєрідну епідемію ішемічної хвороби серця, яка охопила промислове розвинені країни, де смертність від захворювань органів кровообігу посідає перше місце. Чітко простежується тенденція до збільшення частоти інфаркту міокарда і до захворювання на нього осіб усе молодшого віку.

Фактори, що створюють передумови виникненню інфаркту міокарда, дістали нашу факторів ризику. Ними є: спадкова обумовленість; гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, подагра:

фактори зовнішнього середовища — малорухомий, емоційно напружений спосіб життя, надмірне харчування з уживанням великої кількості жирів, куріння. У більшості випадків інфаркт міокарда розвивається внаслідок кальцифікації га виразкових змін атеросклеротичної бляшки з наступною закупоркою судини тромбом. Закупорка однієї з гілок вінцевої артерії здебільшого не супроводжується мобілізацією колатеральних судин, оскільки атеросклерозом певною мірою ушкоджені й інші судини серця.

Стенозуючий склероз судин є порог юс жорсткий ліміт подачі поживних речовин до серцевого м'яза, коли навіть дещо більший ступінь звуження судини або підвищення погреби м'яза в кисні може зумовити некроз. Слідом за ним в осередку ішемії виникають порушення мікрониркуляції у вигляді

паралітичного розширення капілярних судин, стазу, набряку. Вони ускладнюють центр-куляторні порушення.

Можливі такі патогенетичні варіанти розвитку інфаркту міокарда : 1) закупорка судини, яка зумовлює абсолютне зменшення величини в'язової течії крові нижче критичного рівня (звичайно понад 3/4 первісного); 2) стенозування, яке не виявляється у спокої, проте при невеликому навантаженні, фізичному чи психічному, спричинює ішемію серцевого м'яза; 3) значне фізичне навантаження чи емоційне напруження, яке і без атеросклеротичних ушкоджень може зумовити невідповідність між потребою міокарда в кисні та можливістю надходження крові. В останньому випадку велику роль відіграє посилення секреції катехоламінів і гормонів кори надниркових залоз. Крім того, дані про те, що судини, навіть незначною мірою склерозовані, можуть відповідати спазмом тоді, коли нормальні судини розширюються, наприклад під впливом катехоламінів. Це може бути наслідком порушення секреції (або дії) так званого ендотеліального фактора розслаблення, яким виявився оксид азоту (NO), що синтезується в клітинах ендотелію судин. (Аналоги оксиду азоту, наприклад нитрити, застосовуються у терапевтичній практиці як судинорозширювальні засоби.)

Існує кілька експериментальних моделей інфаркту міокарда:

перев'язування однієї з гілок в'язових артерій в гострому або хронічному експерименті; закупорка артерії за допомогою катетера чи введенням емболізуючих часток (ртут і, агару); перфузія в'язової артерії через катетер кров'ю, позбавленою кисню, або кров'ю, яка містить антимиокардильні антитіла.

Після порушення кровообігу вже протягом перших хвилин виникають зміни на електрокардіограмі у вигляді зміщення сегмента О—Г. зміни комплексу (Жв і зубця Т

Морфологічно найбільш рано можна відзначити порушення структури мітохондрій, потім відбувається набухання або пікноз ядер, зникає поперечна посмугованість м'язових волокон. Кардіо-міоцити втрачають глікоген і калій, в них збільшується кількість лізосом.

Інфаркт розвивається в ділянці, кровопостачання якої здійснювала ушкоджена судина. Основним наслідком інфаркту є локальний коагуляційний некроз, лізис кардіоміонітів, набряк міокарда. Розрізняють кілька зон в осередку інфаркту. У центральній, переважно субендокардіальній зоні, переважають необоротні ушкодження (перерозтягнені міофібрили, грудкоподібний ядерний хроматин, мітохондрії з аморфними ущільненнями матриксу, дефекти плазматичної мембрани). У проміжній зоні знаходять некротизовані м'язові клітини з ознаками кальцієвого навантаження (перескороченні міофібрили, контрактири, відклади фосфату кальцію в мітохондріях), аморфні ущільнення матриксу, грудкоподібний хроматин, краплі жиру. У зовнішній зоні інфаркту в м'язових клітинах переважає накопичення крапель жиру, некротичних змін немає. Співвідношення розмірів цих зон має велике значення для прогнозу захворювання та вибору тактики лікування. Клітини, що загинули, швидко оточуються нейтрофільним

гранулоцитами, які пізніше замінюються макрофагами, лімфоцитами і плазмочитами. У подальшому кардіоміонти розсмоктуються і замішуються фібробластами, утворюються сполучнотканинний рубець.

Осередок некрозу в міокарді порушує роботу серця в цілому, що виявляється в розладі ритму і зниженні насосної функції серця. Ступінь і характер порушень залежать від локалізації і поширення інфаркту.

Під впливом ішемії кардіоміоцити можуть набувати здатності до автоматизму, і тоді з'являється ектопічний осередок збудження, що спричинює виникнення екстрасистолії. Зниження провідності в уражених ділянках серця, а іноді блокада разом з множинністю ектопічних осередків створюють умови для повторної циркуляції збудження і виникнення пароксизмальної тахікардії, а також такого грізного ускладнення, як фібриляція шлуночків, яка є головною причиною ранньої смерті при інфаркті міокарда.

Інфаркт міокарда може супроводжуватися гострою або хронічною недостатністю серця, причому погіршення гемодинаміки тим значніше, чим більша зона інфаркту. При цьому підвищується тиск крові на шляхах припливу її до серця і знижується хвилинний об'єм серця. Одним з найтяжчих ускладнень інфаркту міокарда є кардіогенний шок, при якому знижується серцевин викид на фоні значного підвищення загальної периферичною опору судин внаслідок збільшення активності симпатоадреналової і ренінангіотензної систем. Приєднання розладів мікроциркуляції у тканинах зумовлює гіпоксію, ацидоз, порушення функцій головного мозку та інших органів, смерть.

Дія інфаркту міокарда характерні больовий і резорбційно-некротичний синдроми. Біль при інфаркті характеризується ціповою локалізацією (зліса у верхній частині тулуба і за грудиною), а також тяжким емоційним забарвленням. Це пояснюється іррадіацією збудження у спинному мозку з вісцеральних нейронів на відповідні проекційні зони соматичних чутливих нейронів. Проте трапляється й безбольовий перебіг Інфаркту міокарда.

Гострий інфаркт міокарда в людини часто супроводжується підвищенням функції симпатоадреналової системи і викидом у кров великих доз катехоламінів. Це, в свою чергу, призводить до підвищення функції серця, рівня в крові вільних жирових кислот, то зумовлює зниження транспорту глюкози в кардіоміонти та інтенсивності гліколізу в них, підвищення витрати кисню, ускладнення метаболічних порушень і, як наслідок, ускладнення перебігу інфаркту. У таких випадках захист серця від впливу катехоламінів (наприклад, застосуванням β -адреноблокаторів) дає позитивний результат.

Резорбція некротизованих ділянок міокарда у кров вмісту ушкоджених клітин зумовлює: появу в крові внутрішньоклітинних ферментів (креатинкіназа, аспаргатаміно-трансфераза, серцеві ізоферменти лактатдегідрогенази), а також міоглобіну, що може бути використано в діагностичних цілях. Резорбція клітинних білків супроводжується лейкоцитозом, гарячкою, підвищенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

Надходження у кров внутрішньоклітинних міокардіальних білків може

супроводжуватися аутоімунізацією з утворенням проти-серцевих антитіл і сенсibiliзованих до серцевих антигенів лімфоцитів, еозинофілією та гіпергаммаглобулінемією. Природно, що така імунна реакція ускладнює ураження міокарда, спричинює появу вторинних осередків некрозу. Крім того, з утворенням аутоантитіл пов'язують розвиток постінфарктного синдрому (синдром Дресслера), який характеризується запаленням серозної оболонки серця, легень, суглобів. При цьому лікування антибіотиками неефективне, позитивний результат спостерігається при введенні кортикостероїдів.

Нейрогенні ушкодження серця. Дистрофічні зміни і некроз міокарда можна викликати гострим або хронічним подразненням шийно- грудного вузла симпатичного стовбура, блукаючого нерва, гіпоталамуса, мозкового стовбура або інших відділів головного мозку, введенням у кров великих доз адреналіну або норадреналіну. В основі нейрогенних ушкоджень лежить невідповідність між функціональними можливостями, метаболізмом і кровопостачанням серця. Під час подразнення симпатичних нервів серця споживання кисню міокардом підвищується більшою мірою, ніж вінцева течія крові, внаслідок чого розвивається гіпоксія міокарда. При склерозуванні вінцевих артерій різниця між рівнями течії крові і обміну більш значна, що може мати серйозні наслідки.

Подразнення блукаючого нерва призводить до протилежних змін у співвідношенні між рівнем обміну та величиною вінцевої течії крові, поліпшуючи умови кровопостачання серця. У спортсмена тонус серцевих гілок блукаючого нерва підвищений, а в людини, яка веде малорухомий спосіб життя («детреноване серце», за В. Раабом), переважають симпатичні впливи. Це, можливо, зумовлює підвищену вразливість серця сучасної людини, яка веде малорухоме, емоційно насичене життя, на відміну від життя її далеких предків, пов'язаного із значними фізичними навантаженнями.

ПОРУШЕННЯ РИТМУ СЕРЦЯ

Робота серця, як єдиного насосного пристрою залежить від узгодженості роботи м'язових волокон кожного його відділу, послідовності, ритму і частоти скорочень цих відділів. Ці вимоги, як відомо, забезпечуються основними властивостями серця: автоматизмом, збудливістю, провідністю і скоротністю. У нормальних умовах автоматизм забезпечується водієм ритму — пазушно-перед-сердним вузлом, провідність — Провідною системою серця, що складається з провідних пучків передсердь, передсердно- шлуночкового пучка, передсердно-шлуночкового вузла і провідних м'язових волокон (Пуркінє), з яких збудження передається на клітини скоротливого міокарда. Незважаючи на те що здатність до автоматизму властива й іншим відділам провідної системи серця, частота імпульсів, що генеруються, знижується в напрямі від передсердь до шлуночків (закон градієнта серця) і за нормальних умов здатність нижчерозташованих відділів серця до виявлення автоматизму пригнічується утвореннями, розташованими вище.

Порушення ритму виникають при запальному, ішемічному чи токсичному ураженні міокарда, в разі зміни співвідношення між внутрішньо- та позаклітинним вмістом іонів калію, натрію, кальцію і магнію, у зв'язку з

гормональними дисфункціями. а також можуть бути результатом порушення взаємодії симпатичної і парасимпатичної іннервації серця. Під впливом зазначених етіологічних факторів можуть змінитися активність нормального водія ритму, рефракторний період різних збудливих структур або порушитися проведення збудження між різними ланками провідної системи і між провідною системою і скоротливим міокардом, виникнути ектопічні осередки збудження. Всі ці зміни, кожна окремо або в поєднанні, зумовлюють аритмію. У виникненні її, крім того, значну роль може відігравати наявність структур з різною швидкою проведення збудження (у вигляді певної структурної аномалії або внаслідок осередкового патологічного пронесу), що створює умови для безперервної циркуляції хвилі збудження.

Порушення автоматизму. Здатність до автоматичного утворення імпульсів, як- відомо, залежить від клітин провідної системи серця (р-клітини), в яких відбувається спонтанна повільна деполяризація клітинної мембрани в період діастоли. Як наслідок, по досягненні певного критичного рівня -виникає потенціал дії. Частота генерації імпульсів залежить від максимального діастолічного потенціалу цих клітин, рівня того критичного потенціалу на мембрані, після якого виникає потенціал дії. і швидкості повільної діастолічної деполяризації.

Зміна рівня максимального діастолічного потенціалу, критичного потенціалу або швидкості діастолічної деполяризації в той чи інший бік спричинює зміни частоти і операції імпульсів або появу інших джерел імпульсації, якщо ці зміни виникають в інших, здатних до збудження, ділянках серця і зумовлюють появу там потенціалів дії. У разі зменшення рівня максимального діастолічного потенціалу клітин пазушно- передсердного вузла, наближення до нього порогового критичного потенціалу чи збільшення швидкості повільної діастолічної деполяризації імпульси генеруються частіше, розвивається тахікардія. Це спостерігається під впливом підвищеної температури тіла, симпатичного медіатора, розтягнення ділянки пазушно- передсердного вузла. Навпаки, зменшення швидкості повільної діастолічної деполяризації, гіперполяризація в діастолі й віддалення критичного порогового потенціалу, як це спостерігається при подразненні блукаючого нерва, супроводжуються сповільненням генерації імпульсів, а отже, й скорочень серця — брадикардією. Коливання тонусу блукаючого нерва під час дихання можуть викликати дихальну аритмію (прискорене серцебиття під час вдиху, сповільнене—під час видиху). Дихальна аритмія в нормі буває в дітей, але зрідка може спостерігатися і в дорослих.

За патологічних умов може виявитися власний автоматизм нижчерозташованих відділів провідної системи серця (потенційних водіїв ритму). Такі умови можуть виникнути при зниженні автоматизму пазушно- передсердного вузла або в разі підвищення здатності до генерації імпульсів в інших ділянках міокарда, У цих випадках частота імпульсів, що генеруються нормальним водієм ритму, виявляється недостатньою для пригнічення автоматизму інших відділів, що зумовлює появу додаткових імпульсів з ектопічних осередків збудження.

Іншим механізмом появи ектопічних осередків збудження може бути виникнення різниці потенціалів між розташованими поряд міоцитами внаслідок, наприклад, неодночасного закінчення реполяризації в них. то може викликати збудження у волокнах, які вже вийшли з фази рсфрактерності. Це явище спостерігається при локальній ішемії міокарда і в разі отруєння серцевими глікозидами.

У всіх згаданих випадках виникає позачергове скорочення серця або тільки шлуночків — екстрасистола.

Залежно від локалізації осередку, з якого виходить позачерговий імпульс, розрізняють кілька видів екстрасистоли: синусну (або номотопну), передсердну, передсердно-шлуночкову і шлуночкову. Оскільки хвиля збудження, що виникла в незвичному місці, поширюється у зміненому напрямку, змінюється структура електричного поля серця, що відбивається на електрокардіограмі. Кожний вид екстрасистоли має свою електрокардіографічну картину, яка дає змогу визначити місце ектопічного осередку збудження.

Синусна екстрасистола виникає внаслідок передчасного збудження частини клітин пазуїпно-передсердного вузла. Електрокардіографічно вона не відрізняється від нормального скорочення за винятком зменшення діастолічного інтервалу Т—Р. Внаслідок вкорочення діастолі і зменшеного наповнення шлуночків пульсова хвиля за екстрасистої зменшена.

Передсердна екстрасистола спостерігається при наявності осередку ектопічного збудження в різних ділянках передсердь. Характеризується викривленням форми зубця Р (знижений, двофазний, негативний) при збереженому комплексі ОКБТ і дещо подовженому діастолічному інтервалі після екстрасистої. Це зумовлено тим, що збудження, яке йде ретроградним шляхом, передчасно розряджає нормальний синусний імпульс, який збігається із збудженням шлуночків. Наступний передсердний імпульс, що виникає через нормальний інтервал, за часом дещо відстає під моменту закінчення збудження шлуночків — неповна компенсаторна пауза.

Передсердно-шлуночкова екстрасистола спостерігається при виникненні додатковою імпульсу в передсердно-шлуночковому вузлі. Хвиля збудження, що виходить з верхньої й середньої частини вузла, поширюється у двох напрямках: у шлуночках—в нормальному, в передсердях—в ретроградному. При цьому негативний зубець Р може збігатися з комплексом С'Б. Діастолічний інтервал після екстрасистої дещо подовжений. Екстрасистола може супроводжуватися одночасним скороченням передсердь і шлуночків. У разі передсердно-шлуночкової екстрасистоли, що виходить з нижньої частини вузла, виникає компенсаторна пауза така сама, як і при шлуночкової екстрасистої.

Для шлуночкової екстрасистої характерна наявність повної компенсаторної паузи після позачергового скорочення. Вона виникає внаслідок того, що збудження, яке охоплює шлуночки, не передається через передсердно-шлуночковий вузол на передсердя і черговий нормальний імпульс збудження, що йде з пазушно-передсердного вузла, не поширюється

на шлуночки, які перебувають у фазі рефрактерності. Наступне скорочення шлуночків виникає тільки після чергового нормального імпульсу. Тому тривалість компенсаторної паузи разом з інтервалом, що передує їй, дорівнює тривалості двох нормальних діастолічних пауз. Проте якщо скорочення серія настільки рідкі, що на момент надходження чергового нормального імпульсу шлуночки встигають вийти із стану рефрактерності, то компенсаторної паузи не буває. Позачергове скорочення потрапляє в інтервал між двома нормальними і в цьому випадку має назву вставної екстрасистоїї. Оскільки хвиля збудження під час шлуночкової екстрасистоїї поширюється у шлуночках як у нормальному, так і в ретроградному напрямку, то це супроводжується значним викривленням форми комплексу QІв.

Позачергові скорочення можуть виникати поодиночі або групами. У разі виникнення групи екстрасистол, що швидко повторюються і повністю пригнічують фізіологічний ритм, розвивається пароксизмальна тахікардія. Нормальний ритм серця раптово переривається приступом скорочень частотою від 140 до 250 за 1 хв. Тривалість приступу може бути різною від кількох секунд до кількох хвилин, після чого він так само раптово припиняється і налагоджується нормальний ритм.

Здебільшого спостерігається передсердна форма пароксизмальної тахікардії. А оскільки тривалість потенціалів дії і рефракторних періодів збільшується за ходом провідної системи, то дистально розташовані ділянки її не завжди здатні відтворити частоту імпульсації, що йде з проксимальних відділів. Тому більша частина імпульсів при передсердній тахікардії не може проводитися передсердно-шлуночковим вузлом. Оскільки тривалість рефракторних періодів і потенціали дії у волокнах правої ніжки передсердно-шлуночкового пучка більші, ніж у лівій, частіше порушується при високій частоті імпульсів проведення збудження до правого шлуночка.

Порушення провідності. Аритмія, зумовлена порушенням проведення імпульсу, називається блокадою.

Причиною блокади може бути ушкодження провідних шляхів, яке веде до подовження рефракторного періоду, погіршення інших функціональних характеристик і супроводжується сповільненням або повним припиненням проведення імпульсу. Порушення провідності можуть виникати між пазушно-передсердним вузлом і передсердям, усередині передсердь, між передсердями і шлуночками і в одній з ніжок передсердно-шлуночкового пучка. У разі внутрішньопередсердної і внутрішньошлуночкової блокади частота скорочень серця не змінюється, а порушення виявляється в зміні форми електрокардіограми.

Передсердно-шлуночкова блокада може супроводжуватися зміною ритму і частоти скорочень серця. Передсердно-шлуночкова, або поперечна, блокада серця може бути повною і неповною. Виділяють три ступені неповної блокади серця.

Передсердно-шлуночкова блокада і ступеня характеризується збільшенням часу проведення імпульсу від передсердь до шлуночків, що супроводжується подовженням інтервалу Р—О (0.2—0,5 с). Блокада її

ступеня (періоди Самойлова—Венкебаха) характеризується прогресуючим збільшенням інтервалу Р—О до тих пір, поки одне із збуджень, звичайно восьме — десяте, не проводиться. Після випадіння скорочення шлуночка інтервал Р—О відновлюється, поступово подовжуючись з кожним скороченням серця. Вважають, що цей феномен пов'язаний з наростаючим утрудненням проведення імпульсів через вузол. При блокаді III ступеня спостерігається випадіння кожного другого — третього скорочення або, навпаки, проводиться тільки кожне друге, третє або четверте збудження передсердь. У разі повної передсердно-шлуночкової блокади передсердя і шлуночки скорочуються незалежно одне від одного, кожний у своєму ритмі: передсердя з частотою близько 70. шлуночки—близько 35 скорочень за I хв (ідіоventрикулярний ритм).

Особливе значення має момент переходу неповної блокади в повну, коли до шлуночків не надходять імпульси від передсердь. Повільна діастолічна деполаризація в потенційних водіях ритму виникає тільки через деякий час після припинення надходження імпульсів від пазушно-передсердного вузла. Цей період має назву преавтоматичної паузи, під час якої спостерігається асистолія шлуночків. При цьому внаслідок припинення припливу крові до головного мозку виникає непритомність, судороги («синдром Моргані—Адамса—Стокса»), можлива смерть. Проте звичайно при поновленні скорочень шлуночків зазначені явища минають. Приступи можуть повторюватися багаторазово.

У разі порушення провідності в одній з ніжок передсердно-шлуночкового пучка частота скорочень не змінюється, але скорочення відповідного шлуночка запізнюється внаслідок того, що хвиля збудження доходить до нього кружним шляхом.

Порушення засвоєння ритму. Аритмія може полягати в тому, що порушується відтворення частоти збудження (трансформація ритму, поділ частоти) або потенціали дії і скорочення, які йдуть один за одним, виявляються неоднаковими (альтернація).

Трансформація ритму може спостерігатися при порушенні проведення збудження через різні ділянки провідної системи серця або під час переходу збудження з провідних волокон Пуркін'є на м'язові волокна. Вона чітко виявляється при порушенні функціонального стану серця внаслідок інтоксикації, гіпоксії або ішемії в поєднанні з тахікардією. При цьому частота збуджень міокарда може не відповідати частоті скорочень: наприклад, при кожному другому потенціалі дії не настає скорочення. Пояснюється це тим, що скоротливий апарат клітини, система поєднання збудження і скорочення мають більш тривалий період відновлення, ніж збудлива мембрана кардіоміоциту. Тому таке явище виникає у разі таких уражень міокарда, коли функціональні властивості мембрани ще збережені, а скоротливий апарат уже порушений, і розглядається як несприятлива прогностична ознака.

Альтернація виявляється відмінністю за амплітудою і тривалістю збуджень і скорочень, що йдуть одне за одним. Можлива альтернація тільки збуджень, або тільки скорочень, або одночасно тих і інших. Це здебільшого

пов'язано з тим, що при ураженні міокарда у відповідь на один імпульс збуджуються і скорочуються всі волокна, а у відповідь на наступний лише частина їх. Тому потенціали дії та амплітуда скорочень не однакові. Проте можливі альтернуючі скорочення кожного м'язового волокна.

Порушення засвоєння ритму свідчать про глибокий розлад обміну і часто спостерігаються в термінальних станах.

Аритмія внаслідок одночасного порушення автоматизму і провідності. При наявності численних ектопічних осередків збудження і такої зміни проведення імпульсу, коли порушується швидкість проведення його через різні ділянки міокарда або має місце поширення імпульсу тільки в одному напрямку, створюються умови для тривалої циркуляції хвилі збудження в певному відділі серця, виникають розлади ритму — тремтіння і миготіння.

За нормальних умов хвиля збудження, виникнувши в одному місці, поширюється в обидва боки серцевої камери. Досягши протилежної стінки, вона затухає, зустрівшись з іншою хвилею, яка залишила за собою зону рефрактерності. Якщо ж внаслідок виникнення тимчасової блокади або затримки надходження імпульсів деякими волокнами міокарда збудження надходить до місця, яке вже вийшло зі стану рефрактерності, то утворюються умови для тривалої циркуляції імпульсу.

У ряді випадків частота скорочень передсердь досягає 250—400 за 1 хв. Такий стан визначають як тремтіння передсердь, воно може тривати кілька місяців і років. При цьому внаслідок не здатності шлуночків відтворити високий ритм передсердь розвивається відносна блокада серця; шлуночки відповідають скороченням на кожне друге, третє або четверте скорочення передсердь, оскільки решта хвиль збудження потрапляє у фазу рефрактерності. Скорочення раніше достатнього наповнення їх кров'ю, що зумовлює тяжкі порушення кровообігу.

Якщо кількість скорочень передсердь доходить до 400—600 за 1 хв. говорять про миготіння, або фібриляцію, передсердь. При цьому скорочуються лише окремі м'язові волокна, а все передсердя знаходиться у стані неповного скорочення, його участь у перекачуванні крові припиняється. Більшість імпульсів, що безладно надходять до передсердно-шлуночкового вузла через окремі м'язові волокна передсердя, нездатні викликати його збудження, оскільки застають вузол у стані рефрактерності або не досягають порогового рівня. Тому передсердно-шлуночковий вузол збуджується нерегулярно і скорочення шлуночків мають випадковий характер. Як правило, кількість скорочень шлуночків за 1 хв перевищує нормальну. Нерідко скорочення шлуночків відбуваються до наповнення їх кров'ю і не супроводжуються пульсовою хвилею. Тому частота пульсу виявляється меншою за частоту скорочень серця — дефіцит пульсу. Такий патологічний стан серця називається миготливою аритмією. Він виникає здебільшого у разі стенозу лівого передсердно-шлуночкового отвору, тиреотоксикозу, кардіосклерозу.

При певних патогенних впливах (проходження електричного струму крізь серце, наркоз хлороформом або циклопропаном, закупорка вінцевих артерій

чи інші випадки різкої гіпоксії міокарда, травма серця, дія токсичних доз препаратів наперстянки і кальцію) виникає фібриляція шлуночків. При цьому через хаотичне скорочення окремих м'язових волокон іропульсивної сили скорочень практично немає, кровообіг припиняється, швидко настає втрата свідомості і смерть. До фібриляції призводить зменшення концентрації внутрішньоклітинного калію, що зумовлює зниження мембранного потенціалу кардіоміоцитів і полегшує виникнення в них деполяризації і збудження, а також зміна вмісту нервових медіаторів, особливо катехоламінів.

Найефективніший засіб усунення фібриляції шлуночків — елетрчна дефібриляція (дія на серце короткочасним електричним розрядом). При цьому відбувається одночасна деполяризація всіх волокон міокарда і припиняються асинхронні збудження м'язових волокон. Для запобігання розвитку фібриляції вдаються до корекції сольового складу крові.

НЕДОСТАТНІСТЬ КРОВООБІГУ ПРИ ПОРУШЕННІ НАДХОДЖЕННЯ КРОВІ ДО СЕРЦЯ

Цей вид недостатності розвивається в тих випадках, коли до серця надходить мато крові венами або коли серце не може прийняти всю кров, що надходить. Перше спостерігається у разі гіпо-волемії (крововтрата) або різкого розширення судин (колапс), друге при накопиченні рідини в порожнині перикарда що спричинює утруднення розширення порожнин серця під час діастоли.

Накопичення рідини в порожнині перикарда може бути швидким і повільним. Швидке накопичення виникає внаслідок крововиливу після поранення чи розриву серця або в раті перикардиту, що швидко розвивається. Внаслідок недостатньої розтяжності перикарда в порожнині підвищується тиск, що перешкоджає дізсто- лічному розширенню серця, виникає гостра тампонада серця. В експерименті цей пронос моделюється введенням рідини в порожнину перикарда (О. 5. Фохт), що дає змогу докладно вивчити патологічні й компенсаторні механізми, які при цьому виникають. Передусім зменшується кровонаповнення порожнин серця, знижується ударний об'єм та артеріальний тиск. Між цими показниками і внутрішньоперикардіальним тиском існує чітка зворотна залежність: чим вищий пнутрішньоперикардіальний тиск, тим нижчий артеріальний. Венозний тиск при цьому підвищується.

Вмикання компенсаторних механізмів при перикардиті відбувається рефлекторно за участю сигналів, що надходять з трьох рецепторних зон: 1) із зони отворів порожнистих і легневих вен — внаслідок підвищення тиску на шляхах припливу крові;

2) з аорти і сонних синусів (еннокаротидні зони) — внаслідок зниження тиску на шляхах відтоку крові та насту пного зменшення депресорної о ефекту; 3) з перикарда — під впливом підвищення виутрішньоперикардіального тиску. Після перерізання блукаючих і депресорних нервів, а також у разі пригнічення рецепторних зон за допомогою новокаїну пристосувальні механізми не функціонують і порушення кровообігу

супроводжується значними ускладненнями. У разі тампонади серця мобілізація потужних механізмів компенсації для посилення скорочень серця (гомео- та гетерометричні механізми, інотропний ефект катехоламінів) малоефективна або неможлива. Тому працює тільки порівняно малопотужний і енергетично неекономний механізм компенсації й підтримання артеріального тиску — прискорення скорочень серця, до якою потім приєднується звуження периферичних судин. Цим і пояснюється тяжкий клінічний перебіг гострої тампонади серця.

У разі більш повільного накопичення рідини в порожнині перикарда робота пристосувальних механізмів виявляється ефективнішою, підвищення внутрішньоперикардіального тиску протягом певного часу може компенсуватися.

Повільне накопичення рідини, яке спостерігається при хронічному ексудативному перикардиті і гідроперикарді, супроводжується помітним розтягненням перикарда і збільшенням об'єму його порожнини. Внаслідок цього внутрішньоперикардіальний тиск змінюється порівняно мало, а порушення кровообігу не виникає тривалий час

Лекція № 11

Тема: Патолофізіологія шлунково-кишкового тракту . Виразкова хвороба шлунку та 12- палої кишки. Панкреатит. Печінкова недостатність. Коми . Жовтяниці. Етіологія та патогенез.

Мета:

- Сучасні уявлення про патогенез виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, панкреатиту, непрохідності кишок.
 - Особливості травної системи у новонароджених та дітей раннього віку, які характеризуються недостатнім розвитком нервово гуморальної регуляції та секреторно-ферментативної функції, що сприяє розвитку диспепсії.
 - Матеріал лекції спрямований на формування у здобувачів логічного і професійного мислення, відповідальність лікаря за стан організму пацієнтів і захворюваннями на виразкову хворобу шлунку та дванадцятипалої кишки.
 - Знати етіологію та патогенез жовтяниці, які розвиваються при захворюваннях печінки та інших органів і систем.
2. Знати, що функціональна незрілість печінки у дітей раннього віку визначає підвищену чутливість до різних факторів, що ушкоджують, у тому числі і до лікарських засобів, до порушення дієти.

Основні поняття: виразкова хвороба, кишкове травлення, порожнинне та мембранне травлення, ахолія, гіпохолія, панкреатит, жовтяниці, жовчоутворення.

План і організаційна структура лекції:

Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Патологія травлення у кишечнику. Виразкова хвороба.

Виразкова хвороба характеризується появою дефектів на слизовій оболонці шлунку чи дванадцятипалої кишки і хронічним перебігом.

В етіології виразкової хвороби велике значення мають надзвичайні впливи на організм: психічна травма, емоційне і фізичне перенапруження, різні стресові ситуації. Такий висновок було зроблено на підставі даних про високу захворюваність на виразкову хворобу в період другої світової війни.

Певну етіологічну роль відіграють місцеві несприятливі впливи на шлунок, нерегулярне харчування, вживання надміру гарячої їжі, алкоголю, зловживання гострими, солоними стравами, куріння, а також спадкова схильність, зокрема переважання тонусу парасимпатичної частини вегетативної нервової системи. Роль грубої, неадекватної їжі у виникненні виразкових уражень було доведено експериментальне Л. Ашоффом. Попереднє голодування тварин сприяє відтворенню в них виразок шляхом сенсорних та інших впливів.

Останнім часом припускають етіологічну роль у розвитку виразкової хвороби

інфекційних агентів - вірусу герпесу, а також грамнегативної спіральної бактерії *Helicobacter (Campilobacter) pylori*, яка, згідно з отриманими даними, спричинює порушення захисного слизового бар'єра.

У патогенезі виразкової хвороби і дванадцятипалої кишки основне значення має порушення рівноваги між пошкоджуваними (агресивними) та захисними факторами. До факторів агресії належать дія кислого шлункового соку (пептичний фактор), механічне, термічне й хімічне ушкодження слизової оболонки шлунку їжею та лікарськими речовинами тощо. Захисну роль відіграє слизовий бар'єр, який перешкоджає зворотній дифузії іонів H^+ та пошкодженій дії їх, адекватне кровопостачання і високий регенеративний потенціал слизової оболонки. Гаку саму роль виконує нейтралізація кислого секрету слиною і панкреатичним соком.

Роль пептичного фактору підтверджується тим, що в багатьох хворих у випадку локалізації виразки у дванадцятипалій кишці і препілоричній частині шлунку підвищена кислотність і перетравлююча здатність шлункового соку. В експерименті на тваринах утворення виразки шлунку і дванадцятипалої кишки можна спричинити введенням речовин, що посилюють шлункову секрецію та підвищують кислотність шлункового соку (пентагастрин, гістамін, резерпін, атофан тощо), а також хронічним подразненням блукаючого нерву, який стимулює шлункову секрецію і вироблення гастрину.

Виразка частіше локалізується в тих відділах (мала кривизна, воротна частина), які містять порівняно мало парієтальних клітин, що продукують хлороводневу кислоту, і, отже, менше пристосовані до дії кислого шлункового соку.

Важливу захисну роль відіграє слиз, що покриває слизову оболонку шлунку. У філогенезі в людини сформувався слабкий слизовий бар'єр шлунку, властивий рослиноїдним ссавцям, проте за високим виділенням кислоти (індукованим м'ясною їжею) людина близька до м'ясоїдних. В експерименті на тваринах утворення виразки можна спричинити, вводячи у шлунок саліцилати, жовчні кислоти, інші речовини, які порушують слизовий бар'єр.

Вирішальну роль у збереженні високої резистентності слизової оболонки шлунку відіграє адекватне нервово-трофічне забезпечення, яке, за даними сучасних радіоавтографічних досліджень, зумовлює швидке (за 4-6 днів) оновлення поверхневих клітин шлунку. Важлива роль нервово-трофічного фактору підтверджується клінічними та експериментальними спостереженнями за розвитком виразок у шлунку і кишках у разі ушкодження гіпоталамуса, в якому містяться вищі центри вегетативної нервової системи.

Згідно з кортико-вісцеральною теорією патогенезу виразкової хвороби, сформульованою К.М. Виковим та Л. Т. Курциним (1949), пусковим фактором у розвитку захворювання є порушення діяльності вищих нервових центрів внаслідок тривалих несприятливих екстеро- та інтероцептивних впливів, що в свою чергу, спричинює порушення взаємозв'язків між корою великого мозку і підкорковими вузлами. В результаті відбувається дезінтеграція вегетативної нервової системи, підвищується секреція шлункового соку, настає тривалий спазм судин і м'язової оболонки шлунку і розвиваються дистрофічні процеси в слизовій оболонці. Дослідження останніх років доповнили положення кортико-вісцеральної теорії уявленням про те, що сигналізація від внутрішніх органів спочатку збуджує

відповідні підкоркові структури головного мозку і вже потім, за рахунок активізації емоційних збуджень, поширюється на кору великого мозку.

Важливого значення в патогенезі виразкової хвороби надають гуморальним порушенням - збільшенню концентрації гістаміну в крові та в слизовій оболонці шлунку, а також зниженню активності гістамінази. Вважають, що діючи на H₂-рецептори, гістамін підвищує продукцію хлороводневої кислоти парієтальними клітинами і порушує мікроциркуляцію.

Встановлено загострення або появу нових виразок у шлунку або дванадцятипалій кишці внаслідок тривалого введення з лікувальною метою глікокортикоїдів або кортикотропіну. В дослідях на собаках показано, що ці гормони підвищують секрецію і кислотність шлункового соку та знижують вміст слизу, який відіграє захисну роль. Вони також гальмують синтез білків і регенерацію клітин. Добре відомо про збільшення продукції цих гормонів під час стресових впливів, що відіграють роль етіологічного фактору в розвитку виразкової хвороби. Вважають також, що при виразковій хворобі знижується вироблення мінералокортикоїдів, наслідком чого є збільшення концентрації іонів калію всередині клітин і в плазмі крові.

Описаний розвиток виразки в шлунку і дванадцятипалій кишці при гастринпродукуючій пухлині підшлункової залози чи шлунку (синдром Золлінгера - Еллісона), а також при інсуломі й пухлинах прищитовидних залоз. З'ясовано, то простагландини E₁ та E₂ пригнічують шлункову секрецію, запобігаючи розвитку експериментальних виразок шлунка в щурів. Дія простагландинів ґрунтується на пригніченні аденілатциклази й утворення цАМФ у слизовій оболонці шлунку. Гальмують ульцерогенез також естрогени, секретин та фактор росту епідермісу (ФРЕ). Протективний ефект ФРЕ пов'язаний з трофічною (що стимулює проліферацію) дією, гальмуванням секреції хлороводневої кислоти і стимуляцією синтезу глікозоаміногліканів слизу. У хворих з активним виразковим процесом концентрація ФРЕ у слині знижена.

Таким чином, у патогенезі виразкової хвороби важливу роль відіграють нейрогенні (занадто трофічні) та гуморальні порушення. Прояв таких порушень у вигляді виразки шлунку чи дванадцятипалої кишки зумовлений місцевими несприятливими впливами та спадково – конституціональними особливостями.

ПОРУШЕННЯ КИШКОВОГО ТРАВЛЕННЯ

Кишки виконують секреторну, рухову, всмоктувальну, інкреторну та секреторну функції.

У кишках здійснюється порожнинне (дистантне) й мембранне (пристінкове) травлення. Останнім часом виділяють також етап, проміжний між порожнинним і мембранним травленням: гідроліз харчових речовин у шарі слизових накладень. Порожнинне травлення відбувається в просвіті кишок і полягає в руйнуванні надмолекулярних систем і великих молекул, мембранне - на мембрані стовпчастих клітин кишкових ворсинок. Тут відбуваються заключні етапи гідролізу харчових речовин і перехід до всмоктування. Порушення порожнинного травлення залежить передусім від розладу виділення панкреатичного соку й жовчі. В патології мембранного травлення вирішальну роль відіграє порушення продукції ферментів стовпчастими клітинами.

Відповідно до сучасних уявлень кишкової крипти (залози Ліберкюна) беруть участь у виділенні рідкого компонента кишкового соку і не секретують ферментів. Ферменти продукуються стовпчастими клітинами кишкових ворсинок. Виділяючись на поверхню клітин, ферменти беруть участь у мембранному травленні (О.М. Уголев). Проникнення ферментів у кишковий сік відбувається в основному внаслідок відторгнення і розпаду стовпчастих клітин (за нормальних умов цикл оновлення їх становить 3 дні). Отже, слизову оболонку кишок в цілому можна розглядати як єдиний залозистий апарат. Найважливішим відділом тонкої кишки з дванадцятипала кишка, в яку зливаються секрет дуоденальних залоз, жовч, сік підшлункової залози.

Досліди Ю.С. Лондона з повним або частковим видаленням дванадцятипалої кишки у тварин уперше показали життєво важливе значення її для організму. З'ясовано, що екстирпація дванадцятипалої кишки в кішок і собак спричинює глибокі порушення обміну речовин, функцій нервової та ендокринної систем, зумовлені переважно випадінням інкреторної функції кишки (О.М. Уголев). У дванадцятипалій кишці виробляються секретин, холецистокінін, гастроінгібуючий та вазоактивний інтестинальний пептиди та інші інкрети, що регулюють діяльність системи травлення, а також описані О.М. Уголевим арентерин і динентерин, які впливають на апетит, загальні метаболічні процеси та мають нейротропну, зокрема поталамотропну дію.

ПОРУШЕННЯ ТРАВЛЕННЯ. ПОВ'ЯЗАНЕ З РОЗЛАДОМ ВИДІЛЕННЯ ЖОВЧІ І ПАНКРЕАТИЧНОГО СОКУ

Відсутність жовчі (**ахолія**) або зниження її (**гіпохолія**) з недостатнім надходженням в дванадцятипалу кишку є наслідком порушення функцій утворення і виділення жовчі і супроводжується розладом перетравлювання та всмоктування жирів, сповільненням перистальтики кишок і посиленням у них процесів гниття та бродіння.

Серйозні порушення травлення спричинюються зміною панкреатичної секреції, оскільки підшлункова залоза виробляє всі основні ферменти травлення. Основну масу білків панкреатичного соку (понад 70%) становлять протеолітичні ферменти: трипсин, хімотрипсин, еластаза, карбоксипептидаза (А і В) та калікреїн. Усі ці ферменти, а також фосфоліпаза А виробляються в неактивному стані (у вигляді зимогенів). Решта ферментів - ліпаза, а-амілаза, РНК-аза та ДНК-аза - секретуються в активній формі.

Порушення секреції панкреатичного соку спостерігається в разі закупорки або здавлення протоки підшлункової залози, при муковісцидозі (кістозний фіброз підшлункової залози), гострому й хронічному панкреатиті чи дуоденіті, порушення нервово-гуморальних механізмів регуляції панкреатичної секреції. Секреторним нервом підшлункової залози є блукаючий нерв, гуморальна регуляція здійснюється за допомогою секретину, який активує виділення води і гідрокарбонатів, холецистокіну (панкреозиміну), що стимулює продукцію ферментів, і панкреатичного поліпептиду, що гальмує її.

У разі відсутності панкреатичного соку значна частина жирів не перетравлюється і виділяється з калом (стеаторея). Порушення перетравлювання білків виникає

внаслідок недостатнього вироблення пептидаз підшлунковою залозою, а також у разі порушення активації їх. Так, трипсиноген активується ентерокиназою кишкового соку та аутокаталітично, решта протеолітичних ферментів і фосфоліпаза А активуються трипсином. У разі зниження панкреатичної секреції порушується гідроліз нуклеїнових кислот їжі і меншою мірою - розщеплення крохмалю.

ПАНКРЕАТИТ

Запалення підшлункової залози нерідко має гострий перебіг і може супроводжуватися розвитком панкреатичного шоку, небезпечного для життя.

В етіології панкреатиту істотного значення надають зловживанню алкоголем і переїданню, що супроводить його надмірному вживанню жирної їжі, жовчним каменям і поліпам протоки підшлункової залози, механічному ушкодженню підшлункової залози і сфінктера печінково-підшлункової ампули під час травм і хірургічних втручань; інфекційному фактору (віруси паротиту, гепатиту, Коксакі, бактеріальна інфекція); інтоксикації, в тому числі деякими лікарськими засобами (імунодепресанти пі, тіазиди, кортикостероїди тощо).

У патогенезі панкреатиту важливу роль відіграє посилення під впливом етіологічних факторів секреції панкреатичною соку; порушення відтоку секрету; підвищення піску в протоці підшлункової залози; потрапляння в протоку жовчі та дуоденального хімусу(що містить ентерокиназу); порушення мікроциркуляції, трофіки і бар'єрних властивостей екзокринних панкреоцитів. Основною ланкою патогенезу панкреатиту є передчасна активація ферментів (трипсину, калікреїну, еластази, фосфоліпази А) безпосередньо в протоках і клітинах залози, яка відбувається під дією ентерокинази, жовчі або аутокаталітично, при ушкодженні панкреоцитів. Наслідком цього є аутоліз тканини залози, некроз окремих її ділянок і утворення токсичних (лізолецитин) та біологічно активних речовин, у тому числі кінінів, які мають сильну гіпотензивну дію. Вихід пептидаз та інших панкреатичних ферментів у кров призводить до тяжких розладів гемодинаміки, дихання, інших життєво важливих функцій (панкреатичний шок). Велике значення в патогенезі цих порушень має зміна рівноваги між протеолітичними ферментами та їхніми інгібіторами. Останні виробляються самою підшлунковою залозою й іншими органами (слинні залози, легені) і з успіхом застосовуються для лікування хворих на панкреатит.

Певну роль у патогенезі панкреатиту, особливо хронічного, відіграють порушення кровообігу у підшлунковій залозі (при атеросклерозі, гіпертонічній хворобі), а також імунні (аутоалергічні) фактори, про що свідчить виявлення протипанкреатичних антитіл у крові в деяких осіб, хворих на панкреатит.

ПОРУШЕННЯ МЕМБРАННОГО ТРАВЛЕННЯ

Мембранне (пристінкове) травлення здійснюється ферментами, фіксованими на поверхні посмугованої кайми, утвореної мікрворсинками стовпчастих клітин кишкових ворсинок. Характеризується поєднанням процесів ферментації і всмоктування харчових речовин, високою швидкістю гідролізу і стерильністю, зумовленою невеликими розмірами пор між мікрворсинками (10-20 нм), в які не можуть проникнути мікроорганізми. Ферменти мембранного травлення синтезуються всередині стовпчастих клітин і транслокуються на поверхню клітинної оболонки (олігосахарідази, олігопептидази, фосфатази тощо), а також частково

адсорбуються з хімусу (панкреатична амілаза, ліпаза тощо).

Розлади мембранного травлення спричинюють такі фактори: порушення структури ворсинок та ультраструктури поверхні стовпчастих клітин; зміна ферментативного шару кишкової поверхні та сорбційних властивостей клітинної оболонки; розлади перистальтики, за яких порушується перенесення субстратів з порожнини кишки на поверхню її. Так, зменшення поверхні травлення за рахунок атрофії та скорочення кількості ворсинок чи мікрворсинок виявлено при холері, спру, ілеоєуніті, після інтенсивної антибіотикотерапії (неоміцин), гастроєюностомії і резекції шлунку. Прикладом порушення ферментативного шару кишкової поверхні може бути непереносність молока у випадку дефіциту лактази (Р-галактозидази) або непереносність сахарози при дефіциті сахарази (а-глюкозидази). Зниження сорбційних властивостей кишки щодо панкреатичної амілази спостерігається в дітей після резекції шлунку.

Для виявлення порушень з боку ферментів мембранного травлення в клітині використовують методику аспіраційної біопсії слизової оболонки тонкої кишки з наступним гістохімічним (гістоензимологічним) дослідженням.

Порушення синтезу ферментів стовпчастими клітинами може відбитися також на порожнинному травленні. Особливо це стосується ентерокинази, що активує панкреатичний трипсиноген.

ПОРУШЕННЯ ВСМОКТУВАЛЬНОЇ ВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ КИШОК

Всмоктування харчових речовин, гідролізованих, як правило, до стадії мономерів, здійснюється головним чином у тонкій кишці. В процесі мембранного травлення гідроліз харчових речовин і перенесення їх через мембрану клітин тісно поєднані. Тому до порушення всмоктування призводять усі фактори, які зумовлюють розлади мембранного травлення.

Синдром мальабсорбції (порушеного кишкового всмоктування) може бути первинним (спадковим) або вторинним (набутим). **Спадковий** синдром мальабсорбції здебільшого має характер селективного дефіциту ферментів або порушення транспорту їх. Внаслідок цього порушується всмоктування однієї або кількох близьких за структурою харчових речовин. До цієї групи порушень відносять непереносність моносахаридів - глюкози, фруктози, галактози, дисахаридів - лактози, сахарози, ізомальтози (дефіцит дисахаридаз), целіакію, або глютену хворобу (дефіцит пептидаз); порушення всмоктування амінокислот (цистонурія, триггофанмальабсорбція, метіонінмальабсорбція) і вітамінів (ціанкобаламіну, фолієвої кислоти).

Набутий синдром мальабсорбції спостерігається після гастректомії, при захворюваннях кишок (ентероколіт, хвороба Крона тощо), підшлункової залози (панкреатит, муковісцидоз), печінки, а також після тривалої променевої і медикаментозної терапії.

Розлад всмоктування в тонкій кишці може спостерігатися у випадку ослаблення порожнинного травлення, яке готує харчові речовини до завершального гідролізу на мембрані клітин, при порушенні рухової функції кишок і рухливості ворсинок, а також при розладах кровообігу і лімфообігу. Розлади кровообігу порушують виведення речовин, що всмоктуються, їхні концентраційні градієнти та енергетичне забезпечення активного транспорту. Ослаблення активного транспорту поживних

речовин виникає також під впливом токсинів, які блокують активність ферментів, і в разі порушення водно-електролітної рівноваги. Особлива роль належить іонам натрію та енергії АТФ в активному транспорті глюкози, амінокислот та інших сполук.

Багато з наведених вище механізмів беруть участь у порушенні всмоктування при запаленні тонкої кишки (ентерит), кишковій непрохідності, гіповітамінозах тощо.

І підвищення проникності судин кишкової стінки внаслідок запалення її та гіперемії може супроводжуватися всмоктуванням речовин антигенної природи і сенсibiliзацією організму.

Із всмоктувальною функцією кишок тісно пов'язана екскреторна (видільна) функція їх. Через кишки виділяються кінцеві продукти обміну гемоглобіну й холестерину, солі металів, молочна кислота, пурини, деякі гормони, феноли, саліцилати, сульфаніламід, барвники тощо. У разі недостатності нирок посилюється компенсаторне виділення продуктів азотистого обміну (сечовина, сечова кислота тощо).

РОЗЛАД РУХОВОЇ ФУНКЦІЇ КИШОК

Розлад рухової функції кишок може виявлятися посиленням чи послабленням перистальтичних і локальних (сегментуючих і маятникоподібних) рухів. Підвищення рухової функції кишок виникає при запальних процесах (ентерит, коліт), під впливом механічних або хімічних подразнень недостатньо перетравленою їжею, внаслідок дії бактеріальних токсинів, при розладах нервової та гуморальної регуляції. Скорочення м'язової оболонки кишок посилюється і гальмується при стимуляції блукаючого нерву. Серотонін, речовина Р, гастрин, мотилін активізують перистальтику кишок, а вазоактивний інерстинальний пептид - гальмують її. Прикладом порушення нервової і гуморальної регуляції рухової функції кишок є синдром подразненої кишки, при якому негативні емоції змінюють перистальтику і всмоктувальну функцію кишок, стають причиною виникнення болю і поносу, що часто змінюється запором. У слизовій оболонці порожньої кишки, отриманій за допомогою аспіраційної біопсії, виявляють підвищений вміст мотиліну.

Посилення перистальтики звичайно спричинює прискорене пересування харчових мас у кишках, погіршує перетравлювання і всмоктування, призводить до розвитку поносу (diarrhoea). Сприяючи звільненню організму від токсичних речовин (при харчових інтоксикаціях) або надлишку неперетравленої їжі, понос може відігравати захисну роль. Проте тривалий понос, особливо в дитячому віці, спричинює зневоднення організму і втрату електролітів (Na^+ , K^+), розвиток гіповолемії, а в тяжких випадках -кардіоваскулярного колапсу.

НЕПРОХІДНІСТЬ КИШОК

Гостра непрохідність кишок (ileus, від грец. eіeo - повертаю, зачиняю) буває механічною (при здавленні, завороті, закупорці каловими масами) та динамічною (внаслідок спазму або паралічу м'язової оболонки кишок). Непрохідність кишок можуть спричинювати вроджені аномалії, гельмінтоз, вона може розвиватися як післяопераційне ускладнення, а також при недоїданні та вживанні недоброякісної їжі. Початкові ланки патогенезу непрохідності багато в чому визначаються причинами, що зумовили її. Так, паралітична непрохідність (післяопераційна чи при перитоніті) часто спричинюється активізацією а- та В-адренергічних рецепторів, що

гальмують скорочення м'язової оболонки кишок. Спастична непрохідність при карциноїді може бути пов'язана з підвищеною активністю м'язової оболонки кишок під впливом надлишку серотоніну.

Подальший розвиток порушень в організмі має багато спільного при непрохідності різної етіології. Вирішальну роль при цьому відіграє розлад обміну води й електролітів, зумовлений порушенням секреції (звичайно, підвищенням) та зворотного всмоктування соків травлення. Виникає блювання, зневоднення (за добу може втрачатися до 5-7 л травних секретів), втрата іонів натрію, калію, водню, гідрокарбонатів і хлоридів. Розвивається гіповолемія, гіпотензія і гемоконцентрація, внаслідок чого порушується кровообіг і виникає картина, яка нагадує шок. Втрата іонів калію спричинює атонію кишок.

Непрохідність кишок призводить також до порушення кислотно-основної рівноваги. Часто виведення гідрокарбонатів (панкреатичний і кишковий соки) перевищує втрату іонів водню (шлунковий сік), внаслідок чого розвивається негазовий ацидоз. Розвиткові ацидозу також сприяє погіршення кровопостачання й порушення функції нирок. Якщо переважає виведення кислого шлункового вмісту, виникає негазовий алкалоз.

Значну роль у патогенезі непрохідності кишок відіграють порушення перетравлювання їжі, процеси бродіння та гниття, утворення токсичних речовин і всмоктування їх у кров. Велике значення при цьому має утворення підвищеної кількості біологічно активних речовин, особливо кінінів, що зумовлено передчасною активацією панкреатичних ферментів (потрапляння вмісту кишок з переповненої кишки в протоку підшлункової залози).

У розвитку описаних вище змін важливе місце займають розлади нейрогуморальної регуляції, що виникають рефлексивно під впливом імпульсів з рецепторів ураженої кишки (розтяг кишки, біль тощо). Вони особливо значні при странгуляційній непрохідності (заворот, грижа), що супроводжується перетисканням брижі й порушенням кровопостачання ураженої ділянки кишки.

КИШКОВА АУТОІНТОКСИКАЦІЯ

У кишках людини, особливо в товстій і нижній частині клубової кишки, різноманітна мікрофлора, представлена в основному облигатно анаеробними безспоровими паличками *Escherichia*; факультативне анаеробні кишкова паличка, молочнокислі бактерії, стрептококи тощо становлять близько 10%. Нормальна мікрофлора кишок відіграє певну захисну роль, гальмуючи розвиток патогенних мікроорганізмів і сприяючи виробленню природного імунітету, що довели і досліди на гнотобіонтах (безмікробних тваринах). Мікрофлора кишок синтезує вітаміни.

Разом з тим вміст кишок може справляти токсичний вплив, зумовлений наявністю продуктів гниття (індол, скатол, протеогенні аміни тощо). У нормі ці продукти утворюються в невеликих кількостях і помітної токсичної дії на організм, завдяки бар'єрній функції кишкової стінки і печінки, не справляють. Посилення процесів гниття внаслідок запалення товстої кишки (коліт), запору, непрохідності кишок і дисбактеріозу (патологічна зміна складу і розподілу мікрофлори в кишках) супроводжується порушенням бар'єрних функцій та інтоксикацією організму. І. І. Мечников уперше запропонував використовувати мікробний антагонізм для боротьби з кишковою аутоінтоксикацією. Ідеї Мечникова набули розвитку у плані

ліквідації кишкового дисбактеріозу, що розвивається за екстремальних умов, при ослабленні організму, а іноді під впливом антибактеріальних препаратів.

ПОРУШЕННЯ СИНТЕЗУ ГОРМОНІВ СИСТЕМИ ТРАВЛЕННЯ

Сьогодні відомо понад 20 речовин, які є доведеними або гаданими гормонами системи травлення.

Разом з регуляцією процесів травлення і всмоктування гормони травної системи впливають на кровообіг, обмін речовин, діяльність нервової та ендокринної систем. Гадають, що функція їх полягає у підтриманні трофічних процесів організму шляхом впливу на травлення і процеси асиміляції, трофіки, апетит тощо.

Гормони системи травлення характеризуються певними особливостями, які визначають їхню роль у патології органів травлення. До таких особливостей слід віднести подібність хімічної структури і біологічної дії деяких гормонів. Нині виділено родину гастрину (різні форми його і холецистокініну) та секретину (до якої належать також глюкагон, гастроінгібуючий і вазоактивний інтестинальний пептиди). Таким чином, схожі порушення травлення та інших функцій організму можуть виникати внаслідок надмірної або зниженої продукції різних гормонів системи травлення. Гормони виробляються клітинами дифузної нейроендокринної системи, що походять з нервового гребінця і локалізовані в слизовій оболонці травного каналу і травних залозах. Це зумовлює тісний зв'язок їх з нервовою системою. Так, пептиди нервового генезу (соматостатин, речовина Р, ендорфіни, енкефаліни) виявлено в клітинах, які виробляють гормони системи травлення, а вазоактивний інтестинальний пептид, холецистокінін, гастрин і бомбезин виявлено в центральній нервовій системі і в нервових волокнах. Гадають, що деякі гормони одночасно є нейротрансмітерами і можуть досягати органів-мішеней як з кров'ю, так і нервовим шляхом. Одержано також дані про можливу роль порушення синтезу гормонів травлення при патології нервової системи, у зв'язку з чим говорять про "нейрокишкову вісь".

Існує тісний зв'язок між гормонами травної та ендокринної системи і функцією гіпоталамо-гіпофізарної системи. Соматостатин, який гальмує вироблення соматотропіну, пригнічує також продукцію деяких гормонів травлення. Зв'язок з підшлунковою залозою виявляється в чіткому впливі секретину на продукцію інсуліну та глюкагону, що зумовлює важливу роль гормонів травлення у патогенезі ожиріння і схуднення. Стимуляція гастрином, холецистокініном і глюкагоном вироблення кальцитоніну визначає участь їх у патогенезі порушень кальцієвого обміну.

Важливою особливістю гормонів травної системи є надходження їх у кров і в зовнішні секрети, що зумовлює можливість вливу на клітини слизової оболонки з боку просвіту органів травлення і тісний зв'язок порушень внутрішньої та зовнішньої секреції цих органів.

За багатьма ознаками з переліченими гормонами схожі інкрети слинних залоз, які також слід віднести до гормонів системи травлення.

З'ясовано, що порушення продукції гормонів травної системи призводить до серйозних розладів травлення, метаболізму та діяльності різних органів і систем організму. Найбільш вивчені патологічні процеси, пов'язані з

виникненням пухлин, джерелом яких є гормон продуктом і клітини органів травлення.

Жовтяниця

Порушення жовчоутворювальної функції печінки проявляється в збільшенні або зменшенні секреції жовчі, як правило, з одночасною зміною складу її.

Етіологія. Порушення жовчоутворення можуть викликати:

1. Зміна нейрогуморальної регуляції (наприклад, збільшення секреції жовчі внаслідок посилення тонусу блукаючого нерва або підвищення інкреції секретину і гастриту)
2. Аліментарні чинники (жири, яєчний жовток, білкове голодування), деякі лікарські рослини і препарати (настій кукурудзяних примочок, сорбіт і т.п.); Екзогенні та ендогенні фактори, що порушують енергетичний обмін в організмі (гіпоксія, перегрівання, гіпотермія, отруєння ціанідами)
4. Ураження печінки і жовчних шляхів (гепатит, гепатоз, холецистит), що викликає розлад секреторної функції гепатоцитів внаслідок дистрофії і деструкції їх і порушення реабсорбції компонентів жовчі
5. Патологічні процеси в тонкій кишці, дія антибіотиків, що зумовлюють зниження активності кишкової мікрофлори, зменшення печінково-кишкового кругообігу компонентів жовчі і, отже, концентрації їх в жовчі
6. Порушення освіти і обміну білірубіну і жовчних кислот і зміна змісту їх в жовчі.

Патогенез. До механізмів, які обумовлюють якісні і кількісні порушення жовчовиділення, відносяться:

1. Зміна секреторною активності гепатоцитів;
2. Порушення реабсорбції компонентів жовчі в жовчних шляхах і кишечнику (печінково-кишковий кругообіг)
3. Зміни транс- і інтерцелюлярної фільтрації деяких речовин з крові в капіляри печінки.

У зв'язку з тим, що секреція жовчі і реабсорбція компонентів її - енергозалежні процеси, в основі їх розлади лежать енергетичні зрушення в тканинах (порушення активності ферментів біологічного окислення, взаємозв'язку тканинного дихання і окисного фосфорилування і т.д.). Зміна фільтрації обумовлена коливаннями осмотичного градієнта і станом проникності мембран.

Печінково-кишковий кругообіг деяких компонентів жовчі порушується при зміні ферментативної активності мікрофлори кишечника, яка забезпечує біохімічне перетворення жовчних кислот і пов'язаного білірубіну (освіта їх похідних, декон'югація, руйнування) і наступну реабсорбцію в тонкій кишці, повернення з кров'ю в печінку і повторну виведення з жовчю. Кількість реабсорбованих в кишечнику жовчних кислот визначає інтенсивність біосинтезу їх в печінці і впливає на холатохолестеріновий індекс жовчі, є важливим показником литогенних властивостей її, тобто здатності жовчі до утворення каменів.

Порушення жовчовиділення. Етіологія. Причинами порушення надходження жовчі в дванадцятипалу кишку можуть бути:

1. Механічна перешкода відтоку жовчі - здавлення жовчних шляхів ззовні (пухлиною головки підшлункової залози, запаленою тканиною, рубцем) або закупорка їх (каменем, гельмінтами, густою жовчю)
2. Порушення іннервації жовчних шляхів - гіпер- або гіпокінетическая дискінезія (наприклад, зменшення жовчовиділення при спазмі сфінктера шийки жовчного міхура)
3. Зміна гуморальної регуляції жовчовиділення (жовчовиділення посилюється при гіперпродукції секретину, холецистокініну, мотілі- на).

Патофізіологічні синдроми, зумовлені порушенням жовчоутворення і жовчовиділення.

Порушення жовчоутворення і жовчовиділення проявляються у вигляді таких синдромів: жовтяниці, холемиї, ахолія, дисхолії.

Жовтяниця (icterus) - синдром, що виникає при збільшенні вмісту в крові білірубіну і характеризується жовтим забарвленням шкіри, слизової оболонки, склери внаслідок відкладення в них жовчних пігментів.

Класифікація. Залежно від первинної локалізації патологічного процесу і механізму виникнення виділяють такі види жовтяниці:

Надпечінкову, викликану підвищеною продукцією білірубіну, в основному у зв'язку з посиленням розпаду еритроцитів (гемолітична жовтяниця), і рідше - порушенням плазматичного транспорту білірубіну

Печінкову (паренхіматозну), зумовлену порушенням захоплення, кон'югації та екскреції білірубіну гепатоцитами внаслідок ушкодження їх під час різних патологічних процесів, а також спадкових дефектів структури гепатоцитів і ферментів, які беруть участь у метаболізмі і транспорті білірубіну в клітинах печінки

Підпечінкову (механічну), що виникає при скруті відтоку жовчі позапечінковими жовчними шляхами.

Етіологія. Причини виникнення гемолітичної жовтяниці такі ж, що викликають гемоліз еритроцитів і розвиток гемолітичної анемії.

Патогенез. Внаслідок посиленого гемолізу еритроцитів в зірчастих ретикулоендотеліоцитів, макрофагах селезінки, кісткового мозку утворюється така велика кількість непрямого білірубіну, гепатоцити печінки не здатні повністю вилучити його з крові і пов'язати з урідін- діфосфоглюкуроною кислотою (відносна недостатність печінки). Крім того, гемолітична отрута часто є і гепатотоксичними речовинами, а в уражених гепатоцитах метаболізм і транспорт білірубіну порушені. У крові збільшується вміст непрямого білірубіну (непряма гіпербілірубінемія), який не виводиться з сечею, оскільки пов'язаний з альбуміном плазми. Може піднятися рівень прямого (кон'югованого) білірубіну, що зумовлено його зворотної дифузії в кров після того, як гепатоцити виявляються вже не здатними екскретуватися прямий білірубін в жовч.

При дуже високій непрямій гіпербілірубінемії (260-550 мкмоль / л), коли весь вільний білірубін включається в білірубін-білковий комплекс,

розвивається так звана ядерна жовтяниця (забарвлення жовчними пігментами ядер головного мозку) з ураженням центральної нервової системи і неврологічною симптоматикою (енцефалопатія), що особливо характерно для гемолітичної хвороби (анемії) новонароджених при Ши-антигенної несумісності еритроцитів матері та плоду. Токсична дія вільного білірубину на нервову систему може виявитися і при незначному підвищенні рівня білірубину в крові на тлі гіпоальбунемії, підвищення проникності мембран нервових клітин (при порушенні обміну ліпідів, гіпоксії).

При гемолітичній жовтяниці в печінці, жовчних шляхах і кишечнику синтезується надлишкова кількість глюкуронідів білірубину, уробіліногена, стеркобилиногена, спостерігається гіперхолія (збільшене утворення жовчі і екскреції її в кишки), що викликає підвищене виділення стеркобіліна і уробіліну з калом і сечею. Однак при цьому немає холемічного синдрому (жовчні кислоти в кров не надходять) і розлади кишкового травлення (як при інших видах жовтяниці). До гемолітичної може приєднатися печінкова жовтяниця, якщо разом з гемолізом спостерігається ураження гепатоцитів, і механічна жовтяниця внаслідок закупорки жовчних шляхів жовчними тромбами і каменням з білірубину, холестерину і кальцію.

Печінкова жовтяниця. Етіологія. Причиною виникнення печінкової жовтяниці є перш за все вплив факторів, що обумовлюють пошкодження гепатоцитів (інфекція, токсичні, в тому числі лікарські речовини, внутрішньопечінковий холестаза), а також спадковий дефект механізмів захоплення, кон'югації і виведення білірубину з гепатоцитів.

Патогенез. Виділяють кілька патогенетичних різновидів печінкової жовтяниці.

1. Жовтяниця внаслідок порушення захоплення білірубину гепатоцитами. В її виникненні мають значення наступні механізми: а) зменшення вмісту в гепатоците білків У і забезпечують перенесення білірубину через цитоплазматичну мембрану з крові в клітини (при білковому голодуванні) б) конкурентне гальмування захоплення білірубину (рентгеноконтрастна речовина, деякими лікарськими, наприклад антигельмінтними, засобами) в) генетично детерміноване порушення структури мембрани судинного полюса гепатоцитів (це призводить до зміни проникності мембрани), розщеплення в ній білірубін-білкового комплексу і перенесення білірубину в гепатоцит (при спадковому синдромі Жильбера-Мейленграхта), коли вдруге не відбувається кон'югація білірубину і виникає непряма гіпербілірубінемія, в сечі і калі знижується вміст стеркобіліна за порушення освіти глюкуронидов білірубину в гепатоцитах і, отже, їх похідних в жовчних каналцях і кишечнику.

2. Жовтяниця внаслідок порушення кон'югації білірубину з урідіндіфосфоглюкуроною кислотою в мембрані ендоплазматичної мережі. Виникає в разі зниження активності УДФ-глюкуронілтрансферази, яка каталізує цей процес. Такий механізм спостерігається при фізіологічній жовтяниці новонароджених; розвитку печінкової жовтяниці у недоношених дітей; в результаті годування грудьми з високим вмістом прегнандіола (естроген пригнічує активність УДФ-глюкуронілтрансферази, конкуруючи з білірубіном за зв'язок з ферментом), застосування деяких лікарських засобів

(вікасолу) при гіпотереозі, а також спадковому дефіциті ферменту (синдром Криглера-Найяра). Відсутність або зниження активності УДФ-глюкуронілтрансферази призводить до порушення утворення прямого білірубину, кількість якого в жовчі зменшується, що викликає зниження виділення стеркобіліна з калом і сечею. У той же час в крові зростає концентрація непрямого білірубину - непряма гіпербілірубінемія. Високий рівень непрямого білірубину при синдромі Криглера-Найяра викликає важку енцефалопатію через розвиток ядерної жовтяниці.

3. Жовтуха внаслідок розладів ескреції білірубину з гепатоцитів в жовчні шляхи. Розвивається при порушенні проникності цитоплазматичної мембрани в зоні біліарного полюса гепатоцитів, цитолізі гепатоцитів, розрив жовчних каналців, згущенні жовчні і закупорці внутрішньопечінкових шляхів (внутрішньопечінковий холі стаз).

Ізольоване порушення виведення прямого білірубину спостерігається при спадкових синдромах Дубина-Джонсона (з пігментацією печінки через накопичення в ній субстратів, подібних меланіну, в результаті зниження ескреторної функції гепатоцитів) і Ротора (збільшення вмісту в крові прямого білірубину, билирубінурия і одночасно зниження виділення стеркобіліна з калом і сечею).

Значно частіше зменшено виділення білірубину поєднується з порушенням його захоплення, внутрішньоклітинного транспорту і кон'югації. Такий механізм виникнення жовтяниці при пошкодження клітин печінки (гепатоцелюлярна жовтяниця) і внутрішньопечінкового холестазу (холестатична жовтяниця), що спостерігається при гепатиті вірусної, паразитарного (токсоплазмоз), токсичного (в тому числі медикаментозного) походження, гепатоз, цироз печінки (наприклад, первинному біліарному цирозі), дифузійної інфільтрації печінки при лейкозі, гемохроматозі. З пошкодженням печінкових клітин пов'язано виникнення повідомлення між жовчних шляхах, кровоносних і лімфатичних судинах, викликає потрапляння жовчі в кров і частково в жовчні шляхи. набряк в області перипортального простору також може викликати зворотне всмоктування жовчі з жовчних ходів в кров. набряклі клітини здавлюють жовчні протоки, створюючи механічну перешкоду відтоку жовчі. Метаболізм і функції печінки порушуються.

При гепатоцелюлярної і холестатичної печінкової жовтяниці різко знижується ескреція прямого білірубину в жовч, і він надходить з патологічно змінених гепатоцитів в кров, виникає пряма гіпербілірубінемія. У той же час в крові підвищується рівень непрямого білірубину - непряма гіпербілірубінемія, що пов'язано зі зниженням його захоплення, внутрішньоклітинного транспорту і освіти глюкуронидов білірубину. Попадання в кров жовчних кислот обумовлює розвиток холемічного синдрому. Зменшення або припинення надходження жовчі в кишки (гіпохолія, ахолія) призводить до зниження утворення метаболітів білірубину і виділення їх з калом і сечею (сліди стеркобіліна), а також появи симптомів ахолічного синдрому. Насичено-жовтий колір сечі пояснюється підвищеним вмістом в ній прямого білірубину

(били- рубінурія) і уробіліну, який через недостатнє "руйнування в печінці потрапляє в загальну течію крові і виводиться нирками. Пошкодження печінкових клітин запально-дистрофічного характеру при гепатоцелюлярної і холестатичної печінкової жовтяниці супроводжується розвитком печінкової недостатності з порушенням всіх її функцій. При цьому нерідко знижується зсідання крові.

Підпечінкова жовтяниця (механічна, обтураційна). Етіологія пов'язана з порушенням жовчовиділення. Патогенез. Механічне перешкода відтоку жовчі викликається до застою (поза її холестаза) і підвищення тиску жовчі більше 2,7 кПа (270 мм вод. Ст.), Розширення і розриву жовчних капілярів і надходження жовчі прямо в кров або через лімфатичні шляхи. Поява жовчі в крові призводить пряму гіпербилирубинемію, гіперхолестеринемія, розвиток холевмічного синдрому, билирубинурія (звідси темно жовте забарвлення сечі - "колір пива") і наявність жовчних кислот в сечі. Ненадходження жовчі в кишки через механічну перш коду в жовчних шляхах призводить до того, що не утворюється, а отже, не виділяється стеркобілін з калом (знебарвлений, ахолічний кал) і сечею. Розвивається ахолічний синдром, найбільш виражений в разі повної обтурації жовчних шляхів. Холевмічний синдром, що спостерігається при механічній і печінковій (гепатоцелюлярної і холестатичній) жовтяниці, виникає в результаті проникнення жовчних кислот в кров. Він характеризується брадикардією, зниженням артеріального тиску, що пояснюється дією жовчних кислот на рецептори і центр блукаючого нерва, пазушних вузол серця і кровоносні судини. Токсична дія жовчних кислот на центральну нервову систему виявляється загальною астеною, дратівливістю, яка змінюється депресією, сонливістю вдень і безсонням вночі, головним болем, підвищеною стомлюваністю. Роздратування чутливих нервових закінчень шкіри жовчними кислотами призводить свербіж шкіри. Збільшення вмісту жовчних кислот в крові може привести до гемолізу, лейкоцитоліза, зниження зсідання крові, підвищення проникності мембран і розвитку запального процесу в місці контакту їх з тканинами (некроз печінки, перитоніт, гострий панкреатит). Ахолічний синдром обумовлений відсутністю надходження жовчі в кишки при обтурації жовчних шляхів або порушення ексреторної функції гепатоцитів (механічна і печінкова жовтяниця). Характеризується розладом кишкового травлення. Через відсутність в кишечнику жовчних кислот не запускається ліпаза, а не емульгуються жири, не утворюються розчинні комплекси жовчних кислот з жирними кислотами, в зв'язку з чим 60-70% жирів не перетравлюється, не всмоктується і виводиться з організму разом з калом (стеаторея). Порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів (ретинолу, токоферолу, філлохинон) призводить до авітоміноз. Без філлохинон (вітамін К₁) в печінці не утворюються протромбін і інші фактори згортання крові (V, VII, IX, X), що призводить до підвищеної кровоточивості. Відсутність жовчних кислот призводить до порушення рухової функції кишечника - послаблюється їх тонус і перистальтика, з'являється запор, який, однак, нерідко змінюється проносом в зв'язку з посиленням гнильних і бродильних процесів в кишечнику і зниженням

бактерицидних властивостей жовчі. Кал знебарвлений, оскільки не утворюється стеркобілін, який зникає і з сечі. Дисхолия, при якій жовч набуває літогенних властивостей, зумовлює утворення жовчних каменів в жовчному міхурі і жовчних протоках і розвиток жовчнокам'яної хвороби. Етіологія. Причини дисхолии різні: запальні процеси, дискінезія жовчного міхура та жовчних протоків, захворювання шлунка і кишечника, вживання багатої холестерином їжі, порушення обміну речовин (особливо обміну холестерину, білірубіну). Патогенез. Одним з основних механізмів придбання жовцю літогенних властивостей є зміна концентрації компонентів жовчі. Спостерігається зниження холатохолестеріновий і лецитінохолестерінового індексів (відношення жовчних кислот і лецитину до холестерину жовчі). Це може бути обумовлено зменшенням печінково-кишкового кругообігу жовчних кислот при патології кишечника і зміні їх мікрофлори придушенням синтезу жовчних кислот в печінці (при зниженні активності 7 α -гідроксилази) прискоренням всмоктування слизовою оболонкою запаленого жовчного міхура; зменшенням вмісту лецитину і збільшенням синтезу холестерину. У разі зменшення концентрації жовчних кислот і лецитину, які забезпечують суспендованих стан холестерину, останній випадає в осад і дає початок утворенню холестеринових каменів. Інфекція, застій жовчі також сприяють процесу утворення каменів, оскільки супроводжуються зміною фізико-хімічних властивостей жовчі - зрушенням рН в кислу сторону, зниженням розчинності солей, випаданням їх в осад, коагуляцією білків з клітин, розпадаються. Крім холестеринових, утворюються пігментні (при гемолізі еритроцитів), вапнякові та змішані камені (наприклад холестеріно- пігментного-вапнякові). Наявність каменів призводить до порушення жовчовиділення і розвиток механічної жовтяниці.

Лекція № 12

Тема: Патолофізіологія нирок . Порушення основних функцій нирок . Ниркова недостатність . Синдроми та захворювання нирок.

Мета:

- Ознайомити здобувачів з сучасним визначенням ушкодження нирок та інтегральних механізмів в разі пошкодження, здобувач повинен знати загальні механізми порушення функції нирок при ушкодженні та механізми розвитку патологічних станів, що є основними ланками патогенезу даного процесу; повинен вміти визначити роль багатьох органів в патогенезі порушення функції нирок; відрізнити власне патологічні прояви і захисно-компенсаторні реакції при ушкодженні нирок.

- Матеріал лекції спрямований на формування у здобувачів логічного і професійного мислення; підкреслена роль екологічних чинників в розвитку порушення функції нирок; забезпечено засвоєння здобувачами провідного значення вітчизняних клінічних та науково-дослідних шкіл в розробці проблем патолофізіології нирок.

Основні поняття: фільтрація, реабсорбція, екскреція, Сечовий синдром, ОПН, ХПН.

План і організаційна структура лекції:

Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ НИРОК

Нирки відіграють важливу роль у підтриманні гомеостазу, який нормі характеризується сталістю об'єму рідин (ізоволемією), Демотичної концентрації їх (ізотонією), іонного складу (ізоіонією), зцентрації іонів водню (ізогідрією). У зв'язку з цим ті чи інші порушення діяльності нирок можуть спричинюватися до вторинних змін зазначених показників. Крайній ступінь зміни цих показників свідчить про порушення основних гомеостатичних констант, яке неможливо компенсувати, і про недостатність нирок. Водночас перші зміни внутрішнього середовища організму, наприклад втрата накопичення електролітів, води, іонів водню, можуть істотно ускладнювати чи порушувати функції нирок (диселектролітна кропатія— гіпокаліємічна, гіпонатріємічна, у вираженій формі з ознаками недостатності нирок).

Не менш важливою є роль нирок щодо виведення з організму продуктів азотистого обміну, чужорідних речовин. Відповідно порушення екскреції речовин є одним з основних проявів недостатності нирок у разі безпосереднього ушкодження їх, а також внаслідок дії позаниркових факторів. Нирки характеризуються інтенсивним кровопостачанням, високим рівнем

енергетичного обміну, що визначає підвищену чутливість до порушень кровообігу, дії різних токсичних агентів і лікарських речовин з розвитком патологічних синдромів, зокрема гострої недостатності нирок.

Нирки є найважливішим не тільки екскреторним, а й інкреторним органом, що бере участь у регуляції тону судин (ренін-ангіотензинна система, простагландини) та еритропоезу (еритропоетин, інгібітор еритропоезу). З цим пов'язана висока частота розвитку і тяжкість гіпертензивного й анемічного синдромів в умовах патології нирок.

Білковий склад ниркової тканини, особливо клубочків, характеризується антигенною спільністю з білками сполучної тканини та деяких мікроорганізмів, зокрема стрептококів. Це зумовлює взаємозв'язок деяких захворювань нирок (гострий і хронічний дифузний гломерулонефрит) з дифузними ураженнями сполучної тканини і захворюваннями стрептококової природи, а також визначає важливу роль у патогенезі гострого і хронічного гломерулонефриту імунного й аутоімунного механізмів.

Нарешті, оскільки сеча може бути живильним середовищем для мікроорганізмів, а опірність нирок щодо патогенних мікроорганізмів невелика, виникнення деяких захворювань нирок часто пов'язане з гематогенною або висхідною інфекцією (гострий і хронічний пієлонефрит).

ПОРУШЕННЯ ОСНОВНИХ ФУНКЦІЙ НИРОК

Кількість сечі, що утворюється нирками за одиницю часу, рівне різниці між кількістю рідини, профільтрованої в клубочку і реабсорбованої в канальцях. Збільшення добової кількості с (діурез, у нормі 1,5 л) називається поліурією, зменшення (мен 500 мл) — олігурією, відсутність виділення сечі або зменшення добового діурезу нижче 100 мл — анурією. В основі змін діурезу можуть лежати як ізольовані, так і поєднані порушення функцій клубочків (фільтрації) і канальців (реабсорбції та секреції).

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ КЛУБОЧКІВ НЕФРОНІВ

Порушення фільтрації. Зміни швидкості клубочкової фільтрації (у нормі від 100 до 140, в середньому 120 мл/хв) можуть бути ниркового і позаниркового походження. Можливі такі механізми зменшення фільтрації.

1. Зниження гідростатичного тиску на стінку капілярів. Це, в свою чергу, може бути зумовлено падінням артеріального тиску нижче 10,4 кПа (80 мм рт. ст.) внаслідок шоку і колапсу, недостатності кровообігу, зменшення об'єму циркулюючої крові; зниженням інтенсивності кортикальної ниркової крові в разі спазму приносячих артеріол або органічних змін ниркових артерій, внутрішньониркових судин.
2. Підвищення онкотичного тиску крові (понад 3,25—3,9 к 25—30 мм рт. ст.) внаслідок гемоконцентрації при зневодненні організму, переливанні великих об'ємів білкових кровозамінників, а також при деяких захворюваннях, що перебігають з гіперпротеїнемією.
3. Підвищення тиску в капсулі клубочків (понад 2,6 кПа 20 мм рт. ст.), що спостерігається при сповільненій реабсорбції рідини в проксимальній частині

каналців нефронів, закупорці просвіту каналців циліндрами, некротичними масами, у разі наявності перешкод виділенню сечі у сечових шляхах (некроз, згустки, камені, пухлина)

4. Зміна стану клубочкового фільтра — зменшення кількості функціонуючих клубочків (у нормі близько 2 млн), загальної фільтраційної поверхні (у нормі близько 1,5 м²), кількості, площі та діаметра пор (у нормі до 5 нм); збільшення товщини клубочкової мембрани (у нормі 80—120 нм), зміна її фізико-хімічних властивостей. Такі порушення спостерігаються передусім при запальному процесі, що безпосередньо уражує клубочкову мембрану (гломерулонефрит, піелонефрит).

Ушкодження ниркового фільтра і, як наслідок, зменшення клубочкової фільтрації та діурезу можуть спостерігатися при трофічних розладах у клубочковій мембрані, зумовлених порушеннями кровопостачання нирок, гіпоксією, інтоксикацією.

У збільшенні фільтрації відіграють роль такі фактори.

- Підвищення гідростатичного тиску на стінку капілярів клубочків, яке спостерігається у разі збільшення об'єму внутрішньосудинної рідини; збільшення швидкості кортикальної течії крові у зв'язку зі зменшенням тонузу приносних артеріол (у стадії підвищення температури при гарячці, за умов надлишку натрію в дієті); підвищенні тонузу виносних артеріол у зв'язку з нервово-рефлекторними і гуморальними впливами, що спостерігаються у ранній стадії гіпертонічної хвороби.

- Зниження онкотичного тиску крові за рахунок перерозподілу білкових фракцій крові у бік переважання грубодисперсних глобулінів (при гепатиті, цирозі печінки).

Підвищення проникності клубочкової мембрани. За нормальних умов білки, що профільтрувалися в клубочках нефронів, майже повністю реабсорбуються в каналцях і не виявляються в дефінітивній сечі звичайними клініко-лабораторними методами.

Кардинальною ознакою підвищення проникності клубочкової мембрани є протеїнурія— виділення з сечею білків плазми понад фізіологічно припустиму (30—80 мг/доб) кількість, а також поява у сечі білків з великою молекулярною масою (понад 70 000).

Механізм протеїнурії, зумовленої підвищенням проникності клубочкового фільтра, пов'язують, з одного боку, зі збільшенням фільтрації внаслідок розширення пор, а з другого — з фізико-хімічними змінами у базальній мембрані, що полегшують дифузію або усувають електричний бар'єр для фільтрації.

Такі зміни з боку клубочкової мембрани можуть спостерігатися при функціональних порушеннях ниркової гемодинаміки, спричинених посиленням продукції адреналіну та норадреналіну; у положенні стоячи в дітей (ортостатична протеїнурія); при тяжкій роботі (маршова протеїнурія); у разі втрати рідини в грудних дітей (дегідратаційна протеїнурія); при охолодженні. Протеїнурія може спостерігатися після приймання їжі з великим вмістом білка, особливо у дітей (аліментарна протеїнурія) У більшості таких

випадків функціональна протеїнурія незначна (звичайно 1 г/л) і зникає після усунення причини.

На протигагу функціональній органічна протеїнурія (при гострому і хронічному гломерулонефриті, нефротичному синдромі та інших органічних ураженнях нирок) відрізняється стійкістю, нерідко значним виділенням білків (у разі нефротичного синдрому—від 10—15 до 120 г/л), наявністю в сечі фракцій білків плазми з великою молекулярною масою (від 70 000 до 820 000). Проміжне положення займає протеїнурія у зв'язку з недостатністю кровообігу, інфекційними захворюваннями, деякими токсичними станами, при тиреотоксикозі, механічній і паренхіматозній жовтяниці, ентероколіті, непрохідності кишок, опіках.

У тих випадках, коли білки не виділяються нирками, але домішуються до сечі при запальному процесі у сечових шляхах, виникає позаниркова, або несправжня, протеїнурія (б і л ка звичайно не більше 1 г/л).

Ушкодження клубочкової мембрани, зокрема стінки капілярів може супроводжуватися гематурією — виходом еритроцитів у світ каналців і появою їх у сечі (ниркова клубочкова гематурія), часто у вигляді тіней внаслідок гемолізу. Така гематурія є одним з провідних симптомів осередкового нефриту, гострого і хронічного гломерулонефриту.

Ниркову гематурію слід відрізнити від позаниркової, зумовленої травмою або запаленням сечових шляхів. Відмітною ознакою позаниркової гематурії є наявність у сечовому осаді великої кількості свіжих невилужених еритроцитів і білково-еритроцитарна дисоціація (відсутність значної кількості білка в сечі).
Порушення екскреції речовин. Найважливішим патофізіологічним виявом порушення фільтрації в клубочках є затримка виведення з організму продуктів азотистого обміну і підвищення концентрації їх (залишкового азоту) в крові — азотемія. Остання зумовлена, переважно, накопиченням у крові сечовини, сечової кислоти, креатиніну, меншою мірою амінокислот, а також токсичних продуктів, що утворюються при гнитті в кишках,—індикану, фенолів, індолу, скатолу.

Рівень азотемії може бути різним — від 35,7 ммоль/л (дещо перевищує верхню межу нормальних величин залишкового азоту) до 142,8—357 ммоль/л.

Визначальним фактором є ступінь зниження клубочкової фільтрації.

У результаті порушення екскреторної функції клубочків затримується виведення фосфатів, сульфатів та органічних кислот і підвищується концентрація їх у крові — гіперфосфатемія, гіперсульфатемія, гіперацидемія. Зазначені аніони у позаклітинній рідині витискують гідрокарбонати, зменшують лужний резерв крові (до 18—13,5 ммоль/л, у нормі — 25—31 ммоль/л), що спричинює розвиток ацидозу (ренальний азотемічний ацидоз). Затримка виведення з організму електролітів (іонів калію, натрію, магнію і хлору) та перерозподіл їх між позаклітинним і внутрішньоклітинним простором—накопичення іонів магнію і калію у позаклітинному, в тому числі у крові (гіперкаліємія, гіпермагніємія), а натрію і хлору — у внутрішньоклітинному зі зниженням концентрації їх у плазмі крові (гіпонатріємія і гіпохлоремія) є наслідком порушення функціонування натрій-

калієвого насоса, яке виникає внаслідок азотемічного ацидозу. Це супроводжується порушенням гомеостазу об'єму — збільшенням вмісту води у внутрішньоклітинному і позаклітинному просторі з наступним розвитком набряку.

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЙ КАНАЛЬЦІВ

Порушення функцій каналців, що супроводжується порушенням сталості внутрішнього середовища організму або вибірковим розладом парціальних функцій каналців, називають тубулярною недостатністю (тубулярний синдром).

За походженням тубулярна недостатність може бути спадковою (дефект ферментних систем, відповідальних за реабсорбцію або секрецію певних речовин) і набутою. Основними причинами набутої тубулярної недостатності є перенапруження процесів реабсорбції внаслідок надлишку речовин, що реабсорбуються, у первинній сечі; пригнічення ферментних систем токсичними речовинами, лікарськими засобами; розлад гормональної регуляції ферментативних процесів і механізмів транспорту речовин у каналцях; структурні зміни в каналцях нефронів запальної і дистрофічної природи, що виникають внаслідок порушення кровообігу, прямих токсичних впливів, дисметаболических порушень, дії інфекційних агентів.

Порушення реабсорбції іонів натрію і води. Збільшення реабсорбції іонів натрію і води може спостерігатися в таких випадках.

1. У разі надлишкової продукції альдостерону — гормону кори надниркових залоз, що стимулює реабсорбцію іонів натрію в каналцях нефронів і виділення іонів калію (в обмін на іони натрію). Посилення реабсорбції іонів натрію за рахунок осмотичного градієнта зумовлює посилену реабсорбцію води. В результаті іони натрію і вода накопичуються у поза- і внутрішньоклітинному просторі, розвивається гіпокаліємія. Значна втрата іонів калію викликає дистрофічні зміни в епітелії каналців і зниження чутливості його до вазопресину, внаслідок чого затримки води може й не бути через поліурію.

2. При гострій недостатності нирок у стадії олігоанурії. Передбачається, що при цьому у проксимальній частині каналців нефронів різко посилюється пасивна дифузія вмісту в струму нирок.

3. У разі збільшення секреції іонів H^+ (посилення амоніогенезу, діабетичний кетоз).

Основні причини зменшення реабсорбції іонів натрію і води такі:

1. Порушення гормональної регуляції внаслідок недостатнього утворення альдостерону або блокування його дії за допомогою діуретичних засобів типу спіронолактону (штучний аналог прогестерону). Одночасно зі зменшенням реабсорбції іонів натрію і води спостерігається затримка калію в організмі, підвищене виділення натрію з сечею, низька відносна густина сечі. Внаслідок збільшення діурезу можливий розвиток гіпогідратації. Зменшення реабсорбції іонів натрію і води може виникнути також у зв'язку з уродженою нечутливістю каналців нефронів до альдостерону. Зменшення реабсорбції

води відбувається при недостатній продукції вазопресину, який впливає на водопроникність стінки дистальної частини каналців нефронів і збиральних ниркових трубочок. Для такого стану характерне виділення великої кількості сечі низької відносної густини (diabetes insipidus — нецукровий діабет, або цукрове сечовиснаження). Існує також нефрогенна форма нецукрового діабету, яка характеризується зниженою чутливістю епітелію каналців до вазопресину.

2. Порушення процесів каналцевого ацидо- та амоніогенезу, при якому порушується обмін іонів водню й амонію, що секретуються в сечу, на іони натрію.

3. Пригнічувальна дія деяких інгібіторів метаболізму, до яких належать: строфантин О, або убаїн (гальмує натрійзалежну АТФ-фазу та активний транспорт іонів натрію з клітин у навколоканалцеву міжклітинну рідину); ртутні діуретики (блокують сульфгідрильні групи ферментів, які беруть участь в активному транспорті іонів); діамокс (пригнічуючи карбоангідразу, порушує каналцеву секрецію іонів водню та заміну їх на іони натрію).

4. Підвищення вмісту в первинній сечі осмотично активних речовин (глюкози, сечовини), які, утримуючи воду у просвіті каналців, обмежують реабсорбцію її (осмотичний діурез).

5. Денервація нирки або введення адреноблокаторів.

6. Запальні, дистрофічні, атрофічні і некротичні зміни епітелію каналців і навколишньої інтерстиціальної тканини. Порушення реабсорбції іонів натрію, що виникають при цьому, належать до найтяжчих і виявляються у зниженні або повній втраті здатності каналцевого апарату концентрувати і розводити сечу.

У першому випадку розвивається гіпостенурія (відносна густина сечі залежно від характеру харчування і водного режиму наближається до 1,010, тобто відносної густини первинної сечі), у другому — ізостенурія (відносна густина сечі становить 1,010 і не змінюється під впливом водно- харчового режиму). У разі нормальної функції каналців нефронів відносна густина сечі коливається в широкому діапазоні — від 1,002 до 1,035 і більше завдяки здатності нирок обмежувати реабсорбцію води в умовах водного навантаження або, навпаки, посилювати всмоктування води в умовах сухоїдіння. Гіпо- та ізостенурія нерідко поєднуються з підвищеним діурезом. Така поліурія сприяє виведенню з організму токсичних продуктів обміну. Основні клінічні й патофізіологічні вияви її зумовлені гіповолемією та гіпокаліємією. Якщо на фоні гіпо- чи ізостенурії розвивається олігурія, то розлади гомеостазу і функцій нирок набувають тяжчого характеру.

Порушення реабсорбції білка. Тубулярна протеїнурія, що виникає внаслідок порушення реабсорбції білка, може бути двох типів: 1) протеїнурія, пов'язана з порушенням реабсорбції білка з клубочкового фільтрату; 2) протеїнурія, зумовлена білковими молекулами зруйнованих клітин каналців.

Тубулярна протеїнурія першого типу спостерігається в разі отруєння кадмієм, фенацетином, при гіпоксії, опіках, гіпервітамінозі Э, трансплантації нирок, септицемії, гострій недостатності нирок, синдромі Фанконі, дисметаболических

ураженнях нирок. Характеризується невисоким вмістом у сечі альбумінів і білків переважно низької молекулярної маси (до 40 000). Оскільки за нормальних умов епітелій каналців здійснює практично повну реабсорбцію таких білків, то поява їх у сечі вважається ознакою вибіркового (селективного) порушення механізму реабсорбції.

При тяжких формах ураження каналцевого апарату, що характеризуються наявністю грубих дистрофічних змін клітин каналців, у сечі з'являються білки з великою молекулярною масою (понад 40 000). Таку протеїнурію розглядають як неселективну. В механізмі її виникнення має значення порушення здатності епітелію каналців піддавати ферментативному розщепленню великомолекулярні білки.

Тубулярну протеїнурію другого типу характеризує поява в сечі гіалінових, епітеліальних і зернистих циліндрів — своєрідних зліпків просвіту каналців нефронів, що складаються із зсілого білка або з клітин епітелію, які розпалися. Порушення реабсорбції глюкози виявляється у вигляді глікозурії — виділення глюкози з сечею. Г л і к о з у р і я позаниркового походження виникає у всіх випадках гіперглікемії, що перевищує нирковий поріг — 9,4—10 ммоль/л (170—180 мг%). Ниркова глікозурія проявляється на фоні нормального або навіть зниженого рівня глюкози в крові. Спостерігається при хронічних захворюваннях нирок, інтоксикації свинцем, ртуттю, ураном, а також як спадкова аномалія, що успадковується за домінантним типом.

В основі ниркової глікозурії лежить зниження активності (набута глікозурія) або генетично зумовлений дефіцит ферментів (гексокінази, глюкозо-6-фосфатази), що забезпечують каналцеву реабсорбцію глюкози.

В експерименті ниркову глікозурію відтворюють за допомогою флоридзину — інгібітора фосфорування в клітинах каналців нефронів. При значній нирковій глікозурії виникає також поліурія, яка розвивається за механізмом осмотичного діурезу.

Порушення реабсорбції неорганічного фосфату і кальцію. Спадковий фосфатний нирковий діабет. Проявляється значним підвищенням добової екскреції фосфатів і, внаслідок цього, зниженні рівня їх у плазмі крові; нормальним або дещо зниженим рівнем кальцію в крові, підвищеною кальціурією; демінералізацією кісток; різними формами рахіту (в дітей) та остеомалією (у дорослих), резистентними до лікування великими дозами ергокальці феролу.

Фосфатний нирковий діабет характеризується первинним рушенням за нормальних умов епітелій каналців здійснює практично повну реабсорбцію таких білків, то поява їх у сечі вважається ознакою вибіркового (селективного) порушення механізму реабсорбції.

Спадкова остеодистрофія (псевдогіпопаратиреоз) характеризується такими самими змінами у крові, як і справжній гіпопаратиреоз, — гіпокальціємією, гіперфосфатемією. Проте застосування паратирину не усуває цих змін і не підвищує екскрецію фосфатів із сечею внаслідок резистентності каналців нефронів до дії гормонів. Вважають, що така резистентність зумовлена

відсутністю або дефектом відповідних рецепторів до паратируну в каналцях нефронів.

Порушення реабсорбції амінокислот виявляється в аміноацидурії — підвищеному виділенні вільних амінокислот із сечею (у нормі близько 1,1 г/доб). Можливе порушення транспортного механізму однієї або кількох амінокислот. Аміноацидурія характеризується ренальною або екстраренальною тубулярною дисфункцією, може бути генетично зумовленою (первинна) або набутою (вторинна).

Ренальна аміноацидурія розвивається на фоні нормального або зниженого вмісту амінокислот у плазмі крові.

Основним механізмом виникнення ренальної аміноацидурії є спадково зумовлений дефіцит ферментів або коферментів, що беруть участь у транспорті амінокислот. Описано спадкові тубулярні синдроми, які характеризуються цистинурією, гліцинурією тощо. Більшість з них супроводжується симптомами сечокам'яної хвороби та ускладнень її.

Екстраренальна аміноацидурія в деяких випадках є наслідком спадкових захворювань обміну речовин і вторинного ураження каналців у зв'язку зі збільшенням вмісту в крові амінокислот (фенілкетонурія, лейциноз, гіперпролінемія, гіпергліцинемія, цистиноз, оксалоз тощо). Порушення реабсорбції амінокислот зумовлене недостатністю ферментів через перевантаження транспортного механізму або токсичну дію на нирки продуктів проміжного обміну.

З боку нирок при цьому спостерігаються порушення ацидо-, амоніогенезу, обміну води й електролітів, а також інших парціальних функцій у вигляді протеїнурії, глікозурії, кальціурії. Нерідкими є кальцифікація різних структур нирок (нефрокальциноз), озвиток нирковокам'яної хвороби.

Аміноацидурія може розвиватися також як наслідок посиленого катаболізму білків, порушення проміжного обміну амінокислот її умов гіпоксії, голодування, дефіциту нікотинової кислоти, вітамінів групи В, при опіковій хворобі, інфаркті міокарда, тяжких раженнях печінки. Виникнення її пов'язане з гіпераміноацидемією і переважанням транспортного механізму каналців нефронів.

Комбіновані тубулопатії. Анатомічна близькість структур і певна біохімічна спільність (енергозалежність) механізмів, що забезпечують реабсорбцію глюкози, фосфатів, амінокислот, спричинюють комбіновані порушення каналцевих функцій і появу відповідних тубулярних синдромів. Найвідоміші з них — глікофосфатний діабет, глікозурія з аміноацидурією, комбіноване порушення реабсорбції амінокислот і гідрокарбонатів, фосфатів і деяких амінокислот. Найскладнішим за виявом і тяжким за клінічним перебігом є синдром Фанконі. Для цього генетично зумовленого стану характерне одночасне порушення реабсорбції глюкози, фосфатів, гідрокарбонатів, амінокислот, а також розвиток каналцевого ацидозу (внаслідок втрати гідрокарбонатів) і гіпокаліємії. В деяких випадках спостерігаються порушення концентраційної здатності нирок і зневоднення організму внаслідок осмотичного діурезу. Як правило, цей стан супроводжується

гіпофосфатемічним рахітом з нормокальціємією, резистентним до лікування ергокальціферолом.

Клінічну картину, близьку до такої при синдромі Фанконі, спостерігали при інтоксикації солями важких металів (ртуть, свинець, уран).

Порушення каналцевої секреції. Порушення секреції іонів водню.

Канальцевий ацидоз. Провідним тубулярним синдромом, в основі якого лежить порушення каналцевої секреції, є каналцевий ацидоз.

Основний механізм розвитку каналцевого ацидозу — гальмування амоніо- та ацидогенезу і секреції іонів H^+ в каналцях нефронів, що утруднює взаємозалежну реабсорбцію іонів і гідрокарбонатів та виведення з організму кислих продуктів у вигляді титрованих кислот.

Конкретні причини і механізми гальмування секреції іонів водню при каналцевому ацидозі не з'ясовані. Вважають, що він виникає при порушенні ферментативних процесів циклу Кребса і недостатності каналцевої глутамінази, яка бере участь в утворенні аміаку з глутаміну.

Здебільшого каналцевий ацидоз є наслідком тубулоінтерстиціального синдрому — окремої форми ураження нирок, для якої характерна атрофія епітелію каналців нефронів в основному дистальної частини їх, у поєднанні з вираженим склерозом строми і порушенням основних каналцевих функцій у відповідь на різні токсичні, метаболічні, фізичні (іонізуюче випромінювання), інфекційні впливи.

Порушення секреції сечової кислоти супроводжується підвищенням концентрації в крові сечової кислоти і її солей (гіперурикемія) та розвитком ниркової форми подагри. Такий стан є спадково зумовленим і передається за домінантним типом.

Порушення секреції чужорідних речовин: лікарських (антибіотики), барвників (фенолрот), йодвмісних контрастних препаратів тощо, - спостерігається при ураженнях нирок з вираженим тубулоінтерстиціальним синдромом.

Затримання в крові цих речовин, зокрема пеніциліну і продуктів його перетворення, може супроводжуватися токсичними виявами.

НЕДОСТАТНІСТЬ НИРОК

Під недостатністю нирок розуміють таку зміну ниркових функцій, яка призводить до порушення стану внутрішнього середовища організму. Розрізняють гостру і хронічну недостатність нирок. Кожна з цих форм поділяється на тубулярну і тотальну, зумовлену поєднанням порушень функцій клубочків і каналців.

Основним показником, що визначає комбінований чи ізольований характер порушень ниркових функцій, є ступінь зменшення маси діючих нефронів (МДН). Незалежно від етіології захворювання у разі зменшення МДН більш як у 2 рази спостерігається порушення всіх ниркових процесів (клубочкової фільтрації, проксимальної реабсорбції глюкози, каналцевого транспорту натрію, осмотичного концентрування і розведення сечі тощо). За помірного ступеня зменшення МДН спостерігаються ізольовані порушення ниркових функцій.

Гостра недостатність нирок характеризується гострим порушенням сталості внутрішнього середовища організму внаслідок значного і різкого зниження швидкості клубочкової фільтрації (у нормі 120 мл/хв, при оліго-, анурії - 1 --10 мл/хв). Етіологія. Фактори, що зумовлюють розвиток гострої недостатності нирок (ГНН), можуть бути поділені на три групи: преренальні, ренальні, постренальні. Преренальні фактори: 1) крововтрата, опік, неспинне блювання, профузний понос, різке зменшення об'єму внутрішньосудинної та позаклітинної рідини при застосуванні діуретиків; 2) судинні форми шоку (септичний, анафілактичний), колапс, що супроводжуються збільшення ємності судинного русла і падінням артеріального тиску; 3) гостра (інфаркт міокарда, емболія легеневої артерії) та хронічна недостатність серця. Ренальні фактори: 1) місцеві порушення кровообігу в нирках (тромбоз, емболія ниркової артерії, тромбоз ниркових вен, ішемія, зумовлена преренальними факторами, синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові); 2) гострі запальні захворювання нирок (гострий інтерстиціальний нефрит, гострий гломерулонефрит, васкуліт); 3) нефротоксичні впливи (антибіотики, солі важких металів, органічні розчинники, рентгеноконтрастні речовини, грибна і зміїна отрути, анаеробна інфекція; ендогенна інтоксикація при токсикозі вагітних, діабетичній комі, сепсисі, перитоніті, недостатності печінки); 4) ушкоджувальна дія пігментів гемоглобіну — при масивному внутрішньосудинному гемолізі, міоглобіну — при масивному травматичному і нетравматичному рабдоміолізі). Постренальні фактори: 1) обструкція сечоводів (камені, пухлина, згустки, некротичні маси - зсередини; пухлина, збільшені лімфатичні вузли, спайки— ззовні); 2) затримка виділення сечі на рівні виходу з сечового міхура (аденома, пухлина передміхурової залози). Патогенез. Основним механізмом розвитку ГНН є тимчасова ішемія нирок, переважно коркової речовини, зумовлена гіповолемією, спазмом аферентних артеріол, дисемінованим внутрішньосудинним зсіданням крові з мікротромбоутворенням або безпосереднім ураженням ниркових судин. Наслідком цього є значне зниження фільтраційного тиску і клубочкової фільтрації, випадіння функції певної кількості нефронів. Якщо порушення ниркової течії крові нетривале, то ГНН є зворотним станом (функціональна фаза ГНН). Затяжна ішемія зумовлює необоротні структурні зміни клубочків і каналців, що відповідає структурній фазі ГНН. У разі дії нефротоксичних факторів, разом з порушенням коркової течії крові, важливе значення має пряме ушкодження структур клубочків і каналців. При цьому швидкість клубочкової фільтрації може зменшуватися і вторинно — у зв'язку з обструкцією просвіту каналців некротичними масами або у зв'язку з виходом фільтрату крізь стінку ушкоджених каналців в інтерстиціальну тканину. Підвищення тиску в капсулі клубочка або в інтерстиціальній тканині спричинюється падіння ефективного фільтраційного тиску. Припускається можливість вторинного зниження швидкості клубочкової фільтрації за механізмом клубочково-каналцевого зворотного зв'язку. В умовах ушкодження клітин проксимальної частини каналців порушується реабсорбція іонів Na⁺. Підвищена концентрація іонів Na⁺ в дистальних

відділах канальців сприймається щільною плямою (macula densa), що спричинює активізацію ренін-ангіотензинної системи, спазм аферентних артеріол зменшення течії крові і швидкості клубочкової фільтрації. При обструкції сечових шляхів причиною зменшення швидкості клубочкової фільтрації є раннє (строком до 12 год) підвищенні тиску в капсулі клубочка. В подальшому знижується й інтенсивність ниркової течії крові (під впливом ангіотензину і тромбоксану Аг). У клінічному перебігу ГНН виділяють чотири стадії: 1) початкову, 2) оліго-, анурії, 3) поліурії, 4) одужання. Найбільш значні розлади спостерігаються у стадії оліго-, анурії, які зумовлені порушенням гомеостазу. Разом з різким зниженням (або відсутністю) діурезу спостерігається гіперазотемія, порушення обміну води й електролітів і кислотно- основної рівноваги. Основні клінічні вияви цієї стадії: набряк головного мозку, інтерстиціальний набряк легень, тяжкі порушення діяльності органів кровообігу (зниження скоротливої здатності міокарда, порушення ритму серця у вигляді екстрасистолії, брадикардії, блокади, артеріальна гіпотензія з наступним переходом у гіпертензію), дихання за типом Куссмауля, тяжкі розлади функцій нервової системи (головний біль, блювання, арефлексія, порушення свідомості, судороги, кома), прогресуюча анемія тощо. При гострій недостатності нирок більшість хворих гинуть на висоті цієї стадії. У випадку більш сприятливого перебігу, а головне при проведенні ефективних терапевтичних заходів, через 5—10 днів захворювання переходить у стадію відновлення діурезу і поліурії. Підвищення клубочкової фільтрації зумовлене як відновленням цього процесу в діючих нефронах (на початку поліурії), так і наступним (через кілька місяців) збільшенням МДН. Одночасно, хоч і не завжди паралельно, відновлюються й інші функції нирок (концентраційна, амоніо- та ацидогенез тощо).

Хронічна недостатність нирок. Уремія. В етіології хронічної недостатності нирок (ХНН) відіграють роль хронічні прогресуючі захворювання нирок запальної (хронічний гломерулонефрит, хронічний пієлонефрит тощо), судинної (гіпертонічна хвороба, стеноз ниркової артерії) і метаболічної (діабетичний гломерулосклероз, амілоїдоз, подагра) природи.

Патогенез. ХНН розвивається внаслідок одночасного або послідовного зменшення маси діючих нефронів і відповідно зміни ниркових функцій. Початкові ознаки ХНН з'являються в разі зниження МДН до 50—30 % вихідної кількості нефронів, клінічно виражена картина розвивається при зниженні МДН до 30—10 % і величини клубочкової фільтрації нижче 20 %. Подальше зниження МДН і клубочкової фільтрації (нижче 10 %) призводить до уремії (термінальна стадія недостатності нирок). Основні вияви ХНН зумовлені передусім азотемією внаслідок зниження екскреції кінцевих продуктів азотистого обміну. Ступінь азотемії відбиває ступінь зменшення МДН. Виявлено понад 200 токсичних речовин, накопичення яких у крові при ХНН визначає інтоксикацію організму та пов'язані з нею анорексію (відсутність апетиту), диспепсичні явища (блювання, понос), зниження маси тіла, загальну слабкість, головний біль, апатію, порушення смаку, слуху,

нестерпне свербіння шкіри, поліневрит, розлад дихання, прогресуючу анемію, уремичний перикардит, міокардит, плеврит, артрит, судороги, кому.

У початковій стадії ХНН діурез дещо посилений (поліурія), що зумовлене різким обмеженням реабсорбції води в дистальній частині каналців нефронів і збиральних трубочках, зниженням концентраційної здатності нирок (гіпо-, ізостенурія). Олігурія характерна лише для термінальної стадії ХНН.

(Порушення осмотичного і об'ємного гомеостазу при ХНН не такі сталі і не відіграють вирішальної ролі, як при ГНН.) Ці явища, а також азотемія значною мірою визначаються зниженням МДН. У разі поліурії можливі також гіповолемія, внутрішньо- та позаклітинна дегідратація, гіпонатріємія, більш сталі гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпермагніємія. В олігоануричній стадії ХНН спостерігається гіперволемія, гіпергідратація поза- і внутрішньоклітинного простору, тобто картина водного отруєння (набряк головного мозку, легень), гіпонатріємія, гіперкаліємія, гіпокальціємія, з якою пов'язують розвиток остеодистрофії та остеомалачії. Істотне значення мають також порушення кислотно-основного стану у вигляді ренального (азотемічного) ацидозу.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ СИНДРОМІВ І ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК

Захворювання нирок різної природи спостерігаються у 1,5—2 % населення. Вони становлять близько 5,5—6 % загальної захворюваності, характеризуються затяжним перебігом і високою летальністю.

В основі розвитку захворювань нирок лежать різні за характером патологічні процеси — запалення, в тому числі алергічної природи, типові розлади місцевого кровообігу, метаболічні порушення, пухлинне переродження тощо. Різні етіологічні фактори й патологічні процеси досить часто зумовлюють схожі морфологічні, функціональні та клінічні вияви ниркових і позаниркових порушень. В основі цього лежить схожість безпосередніх механізмів, відповідальних за ушкодження ниркових структур. Саме з цим пов'язаний розвиток «великих» клінічних синдромів (гостра і хронічна недостатність нирок, нефротичний синдром) при різних нозологічних формах.

Водночас деякі етіологічні фактори за різних умов справляють дію, яка характеризується значним поліморфізмом змін у нирках, напевно, і відмінностями їх патогенезу. Прикладом може бути діабетична нефропатія.

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Гломерулонефрит — найчастіше двостороннє дифузне захворювання нирок запальної природи. Різноманітні зміни в клубочк нефронів зумовлені поєднанням ексудативного і проліферативно процесів, що розвиваються інтракапілярно. У разі тяжкого перебігу захворювання з розвитком некротичних змін відбувається повна деструкція клубочків. У патологічний процес втягується вся маса клубочків обох нирок. Розрізняють гострий і хронічний гломерулонефрит.

Гострий (дифузний) гломерулонефрит. Експериментальні моделі. У 1901 р. В. К. Ліндеман у лабораторії І. І. Мечникова спостерігав основні прояви нефриту у кроля після внутрішньовенного введення йому нефротоксичної сироватки гвінейської свинки, попередньо імунізованої суспензією нирки кроля.

Застосовуючи аналогічну схему, японський учений Masugi в 1933 р. відтворив клінічну картину нефриту у кроля введенням йому сироватки крові качок, імунізованих тканиною нирки кроля. Інший варіант моделі нефриту Masugi здійснив за схемою щур — криль — щур.

У 1909 р. російський хірург П. О. Герцен, намагаючись з'ясувати механізм виникнення «окопного» нефриту (нефрит воєнного часу), дістав його експериментальну модель у кроля шляхом охолодження (заморожування хлоретилом) нирки. При цьому в крові піддослідних тварин було виявлено специфічні протиниркові антитіла. Особливістю розглядуваної моделі виявилось ушкодження не тільки охолодженої, а й інтактною нирки. Ця модель уперше навела на думку про можливість аутоімунної природи згаданого захворювання. Італійськими вченими подружжям Ксвелті (1945) було відтворено гломерулонефрит у кролів шляхом введення їм у черевну порожнину клітинної суспензії ниркової тканини і культури стрептококів. З достатньою надійністю гострий гломерулонефрит відтворюється шляхом введення тваринам чужорідного білка, сироватки. Stablay (1962) відтворив гломерулонефрит у овець імунізацією їх базальними мембранами клубочків нефрона нирки людини з повним ад'ювантом Фрейнда. Neumann і співавт. (1965) відтворили експериментальний нефрит у щурів шляхом активної імунізації суспензією гомологічної або аутологічної нирки з повним ад'ювантом Фрейнда. У новозеландських мишей лінії NZB|BL виявлено спонтанне виникнення серологічних і морфологічних ознак аутоімунного гломерулонефриту та інших аутоімунних захворювань: системного червоного вовчаку, аутоімунної гемолітичної анемії. На базальній мембрані уражених клубочків виявлений аутологічний 7-глобулін, що являє собою аутоантитіла проти ниркових аутоантигенів. Поява захворювання реєструється з 3—5-місячного віку. Таким чином, у патогенезі експериментального гломерулонефриту можна виділити дві фази: гетерологічну, зумовлену фіксацією нефротоксичних антитіл (IgM, IgG) на базальній мембрані клубочків нефрона, та аутологічну, пов'язану з утворенням комплементфіксуючих антитіл на нефротоксичний глобулін. Деякі автори припускають можливість і третьої, аутоімунної, фази, зумовленої антитілами проти змінених судинних клубочків.

Етіологія. Гострий гломерулонефрит виникає на фоні (або після) будь-якої інфекції, переважно стрептококової. Вважається, що гемолітичний стрептокок групи А (типи 4, 12) є специфічним «нефритогенним» штамом. Певну роль відіграють і інші інфекції (вірусні, паразитарні). З'ясована етіологічна роль у виникненні гломерулонефриту охолодження, опіку, дифузних уражень сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, вузликовий періартеріт), попередньої вакцинації або лікування гетерологічними сироватками. Патогенез. Відсутність нерідко інфекційного

начала, наприклад стрептококів, у нирках при розвитку в них дифузного запального процесу, наявність латентного періоду (1—3 тижні) в перебігу постінфекційного гломерулонефриту, виникнення його при захворюваннях аутоімунної природи, сироватковій хворобі, після вакцинації, при експериментальному моделюванні за допомогою імунологічного втручання, результати серологічних та імунофлюоресцентних досліджень дають змогу припускати алергічну й аутоалергічну природу захворювання. Відповідно до цього виділяють два основних механізми ураження клубочків.

1. Ураження базальної мембрани клубочків антитілами про її антигенів — нефротоксичний гломерулонефрит (відрізняється швидко прогресуючим перебігом).

Носієм антигенних властивостей базальної мембрани є глікопротеїд.

2. Розвиток запального процесу в клубочках внаслідок фіксації на базальній мембрані та інтрамембранно імунних комплексів — імунокомплексний гломерулонефрит. Як антиген при цьому механізмі виступає екзогенна (інфекційного чи неінфекційного походження) або ендогенна (тканин білок, ДНК) субстанція. Утворювані антитіла (IgM, IgG) безсередньо у сироватці крові взаємодіють з антигенами, потім у вигляді імунних комплексів (антиген — антитіло — комплемент) надходять у клубочки, відкладаючись на їхній базальній мембрані. Реалізація ушкоджувальної дії імунних комплексів, як і нефротоксичних антитіл, здійснюється шляхом індукції імунного запалення. У більшості випадків (не менше 80%) гломерулонефрит є імунокомплексним, у тому числі гломерулонефрит, що розвивається після стрептококової інфекції, при системному червоному вовчаку, сироватковій хворобі тощо. Клінічні й патофізіологічні прояви гострого гломерулонефриту відбивають зміни ниркових, в основному клубочкових, і позаниркових функцій. Класичний перебіг захворювання характеризується бурхливим початком, олігурією, протеїнурією, азотемією, артеріальною гіпертензією, набряком (внаслідок затримання натрію, гіпопротеїнемії, гіперволемії, підвищення проникності стінки капілярів), гематурією, порушеннями з боку центральної нервової системи.

Хронічний (дифузний) гломерулонефрит — тривале прогресуюче захворювання, яке характеризується дифузним двостороннім ураженням нирок запальної природи, неоднорідне за походженням, клінічним виявам і патогенезом. Етіологія. Хронічний гломерулонефрит може виникнути як наслідок гострого, проте здебільшого розвивається первинно. Виділяють такі форми хронічного гломерулонефриту: 1) інфекційну (постстрептококовий, при затяжному бактеріальному ендокардиті, малярії, сифілісі, туберкульозі та інших інфекціях); 2) неінфекційну (сироватковий, поствакцинальний, медикаментозний, травматичний, при отруєнні різними отрутами, охолодженні, тромбозі ниркових вен, дифузних захворюваннях сполучної тканини — ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку, геморагічному васкуліті тощо); 3) окрему (постеклампсичний, променевий, спадковий тощо). Патогенез. Загально визнаною є імунологічна концепція

розвитку хронічного гломерулонефриту. Разом з двома основними механізмами, з якими пов'язують розвиток як гострого, так і хронічного гломерулонефриту, певне значення має гіперчутливість сповільненого типу. За клінічними особливостями функціонально-компенсованої фази хронічного гломерулонефриту виділяють чотири форми захворювання.

1. Латентна форма (65 % усіх хворих на хронічний гломеруло-нефрит) виявляється (20—25 %) спостерігається набряк і транзиторна гіпертензія.
2. Гіпертензивна форма (32 % хворих) характеризується стійким підвищенням артеріального тиску. У 1/3 хворих відзначається набряк, у 2/3 — гематурія, у половини — циліндрурія і лейкоцитурія, у всіх хворих — протеїнурія.
3. Нефротична форма (2—4 % хворих), яку відрізняють набряковий синдром (у 2/3 хворих), значна протеїнурія і циліндрурія (у всіх хворих), характерні зміни в крові (гіпопротеїнемія, гіперліпідемія).
4. Змішана, або нефротично-гіпертензивна, форма (2,4 % хворих), якій властиві набряк і гіпертензія (у всіх хворих), зміни в сечі, як і при нефротичній формі, проте, на відміну від неї, відсутність характерних змін у крові. Порушення клубочково-каналцевої рівноваги у функціонально-компенсованій фазі хронічного гломерулонефриту характеризується переважними, порівняно з клубочковими (невелике зменшення клубочкової фільтрації), змінами тубулярних функцій у формі ізольованих або комбінованих синдромів (підвищення реабсорбції іонів натрію і води у проксимальній частині каналців, зниження екскреції «осмотично вільної» води, концентраційної здатності, секреції аміаку та іонів водню). Маса діючих нефронів у більшості хворих збережена або дещо зменшена. У фазі декомпенсації у зв'язку із значними склеротичними змінами і зниженням внаслідок цього МДН хронічний гломерулонефрит виявляє себе синдромом хронічної недостатності нирок.

НЕФРОТИЧНИЙ СИНДРОМ

Нефротичний синдром розвивається при різних за етіологією патогенезом і морфогенезом патологічних станах нирок та інших органів. Характеризується поєднанням таких ознак: набряку, значної протеїнурії і гіпопротеїнемії, диспротеїнемії, гіперліпідемії. Етіологія. Нефротичний синдром за походженням поділяють на первинний і вторинний. Первинний нефротичний синдром не пов'язаний з будь-яким попереднім захворюванням нирок. Здебільшого причиною його генетично зумовлений дефект обміну речовин (ліпоїдний нефроз) або трансплацентарне перенесення специфічних ізольованим сечовим синдромом — помірно протиниркових антитіл від матері до плода (уроджений сімейний нефроз). Вторинний нефротичний синдром зумовлений деякими захворюваннями нирок (гломерулонефрит) або інших органів (нефропатія вагітних, цукровий діабет, амілоїдоз, системний червоний вовчак, сироваткова хвороба, стафілококовий сепсис та ін.). Спостерігається також при отруєнні солями важких металів, поширених опіках, променевого ураженні, у разі відторгнення ниркового трансплантата, застосування деяких лікарських засобів (сульфаніламідів, пеніцилін,

кортикостероїди), порушення кровопостачання нирок. Для експериментального моделювання нефротичного синдрому використовують солі важких металів, пуроміцин, а також імунні впливи (наприклад, введення суспензії з тканини гомологічної нирки або протиниркової цитотоксичної сироватки). Патогенез. У більшості випадків розвиток нефротичного синдрому зумовлений імунними механізмами, переважно гіперчутливістю сповільненого типу. При цьому антигени можуть бути як екзогенного походження (бактеріальні, вірусні, паразитарні, лікарські, харчові, сполуки важких металів тощо), так і ендогенного (ДНК, денатуровані нуклеопроїди, білки пухлинного походження, тиреоглобулін). Антитіла, що утворюються у відповідь на надходження антигенів, належать переважно до класу IgM. Ураження клубочків ниркових тілець пов'язують з відкладанням на поверхні або в самій базальній мембрані капілярів амілоїду, гліко- і ліпопротеїдів, фібриногену, з активізацією гуморальних і клітинних механізмів запальної реакції. В результаті втрачається структурна цілісність базальної мембрани, змінюються її склад і фізико-хімічні властивості, різко підвищується проникність для білків плазми крові. У тих випадках, коли імунний характер нефротичного синдрому не доведений, найвірогіднішими є метаболічний і фізико-хімічний механізм розвитку. При цьому нефротична протеїнурія пояснюється зменшенням постійного електричного заряду стінки капілярів, зникненням з неї сіалопротеїну, який у нормі тонким шаром вкриває ендотелій і його відростки. У місцях, де втрата аніонів і сіалопротеїнів максимальна, накопичуються поліморфноядерні лейкоцити, лізосомні ферменти яких справляють безпосередню ушкоджувальну дію на базальну мембрану капілярів. Протеїнурія, у свою чергу, зумовлює вторинні зміни каналців нефронів і строми нирок, а також загальні зміни в організмі: гіпопротеїнемію і диспротеїнемію (гіпоальбумінемія, гіпер- α_2 -глобулінемія), набряковий синдром. Певну роль у виникненні набряків, крім гіпопротеїнемії та збільшення проникності мембран, відіграє вторинний гіперальдостеронізм, що розвивається внаслідок гіповолемії (причиною є перехід рідини у тканини), зниження ниркового кровотоку і підвищення продукції реніну. Властива нефротичному синдрому гіперліпідемія характеризується підвищенням рівня головним чином тригліцеридів і холестерину та патогенетично пов'язана з порушеннями білкового обміну, а також пригніченням ліполітичної активності плазми крові.

ПІЄЛОНЕФРИТ

Пієлонефрит — інфекційно-запальне захворювання, при якому у процес втягується слизова оболонка сечових шляхів і паренхіма нирок (одночасно або послідовно) з переважним ураженням інтерстиціальної тканини нирок. Етіологія і патогенез. Інфекція потрапляє у нирки гематогенним шляхом або поширюється у висхідному напрямку сечовими шляхами. Збудниками здебільшого є кишкова паличка, коки. Виникненню захворювання, переходу гострого пієлонефриту в хронічний сприяють різні фактори, які зумовлюють застій сечі (звуження, закупорка сечоводів, аденома передміхурової залози),

порушення трофіки сечових шляхів, захворювання і стани, що знижують реактивність організму (цукровий діабет, атеросклероз, ожиріння, хронічна інтоксикація тощо). Починається пієлонефрит гостро і найчастіше (за винятком випадків повного видужання) через латентну, бідну на симптоми фазу переходить у хронічну форму, яка закінчується зморщуванням і недостатністю нирок. Клінічно пієлонефрит характеризується ознаками тяжкого інфекційного процесу: інтоксикацією (особливо у гострому періоді); артеріальною гіпертензією (у 25 % випадків у початковій стадії і в 75% — у стадії розвитку); помірно виявленим набряковим синдромом та анемією; сечовим синдромом (поліурія, у пізній стадії — олігурія, полакіурія — часте сечовиділення, гіпостенурія, у заключній стадії — ізостенурія, лейкоцитурія, гематурія, помірна — 5—10 г/л — протеїнурія, циліндрурія). Порушення клубочково-канальцевої рівноваги характеризується переважанням канальцевих дисфункцій над клубочковими особливо на початкових стадіях захворювання (своєрідна функціональна дисоціація). Про це свідчить зниження здатності нирок до концентрування сечі внаслідок порушення процесу реабсорбції рідини, ранній і тяжкий канальцевий ацидоз, пов'язаний з порушенням ацидо- та амоніогенезу, втрата солей, в основі якої лежить різке зниження канальцевої реабсорбції іонів натрію і кальці. Як наслідок можуть розвиватися небезпечні для життя порушен водно- мінерального обміну і кислотно-основної рівноваги. Прогресування пієлонефриту супроводжується наростаючими порушеннями, зниженням МДН і переходом тубулоінтерстиціальної недостатності у хронічну недостатність нирок.

ПОРУШЕННЯ НЕДУРЕТИЧНИХ ФУНКЦІЙ НИРОК

Артеріальна гіпертензія розвивається внаслідок зменшення ниркової течії крові, здебільшого при гострому або хронічному ураженні клубочків нефронів (осередковий і дифузний гломерулонефрит, хронічний пієлонефрит, діабетичний гломерулосклероз), у разі звуження або закриття просвіту ниркових артерій або їхніх гілок внаслідок аномалії розвитку, атеросклерозу, тромбозу, емболії, здавлення рубцем чи пухлиною. Анемія. При захворюваннях нирок, які супроводжуються порушенням екскреторної функції клубочків нефронів (гострий і хронічний гломерулонефрит та ін.), часто спостерігається анемія. Як правило, вона є нормоцитарною, нормохромною, гіпорегенераторною. Патогенетично виникнення такого роду анемії пов'язують, переважно, з підвищенням секреції інгібітора еритропоезу і (або) зниженням продукції еритропоетину на фоні збільшеної секреції інгібітора еритропоезу. Наслідком зменшення або випадіння еритропоетичної функції юкстагломерулярного апарату нирок є гальмування синтезу ДНК в еритропоетинчутливих клітинах кісткового мозку, порушення їх поліферації і диференціації, пригнічення дозрівання нормоцитів і викиду ретикулоцитів з кісткового мозку у кров. Додаткову роль у розвитку ниркової анемії відіграє пригнічення функцій кісткового мозку азотвмісними речовинами, гематурія, наявність геморагічного діатезу, а також зумовлений цими факторами і зниженою реабсорбцією дефіцит заліза, втрата трансферину з сечею при

значній протеїнурії, дефіцит ціанокобаламіну. Порушення гемокоагуляції. Дослідження зсідальної та протизсідальної систем крові при захворюваннях нирок (осередковий нефрит, дифузний гострий і хронічний гломерулонефрит) дало змогу встановити, з одного боку, гіперкоагуляцію крові і, з другого — зниження активності фібринолізу. Лише в термінальній стадії недостатності нирок розвивається гіпокоагуляція крові з клінічними проявами геморагічного синдрому. Основними причинами розвитку його є дефіцит деяких факторів зсідання крові (тромбопластин, проконвертин), тромбоцитопенія, підвищення рівня антикоагулянтів плазми крові (гепарин), активізація фібринолізу.

Лекція № 13

Тема: Загальна характеристика порушень діяльності ендокринної системи. Нейроендокринні порушення . Периферичні розлади.

Мета:

- Ознайомити здобувачів з основними механізмами та причинами порушення функціональної активності щитовидної і прищитовидних залоз, роль інтоксикації, інфекції, а також кількісних змін вмісту окремих мікроелементів у їжі та навколишньому середовищі в етіології ендокринних захворювань, зв'язок між порушенням гормональної регуляції фосфорно-кальцієвого обміну та патологією зубошелепного апарату.

- Матеріали лекції афішовані на формування у здобувачів логічного і професійного мислення, відповідальності лікаря за стан організму пацієнта з захворюванням ендокринної системи. Підкреслена роль екологічних чинників (радіаційне забруднення) в розвитку ендокринної патології. Забезпечення засвоєння здобувачами провідного значення вітчизняних клінічних то науково - дослідних шкіл в розробці проблем патофізіології ендокринної системи.

Основні поняття: Гіпертиреоз, гіпотиреоз, базедова хвороба, хвороба Грейвса, гіперпаратиреоз, гіпопаратиреоз.

План і організаційна структура лекції:

Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

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 щитовидної 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 тиреоїдин 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, щурів, 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 тиреоїдин гормонів; уроджена гіпоплазія або аплазія щитовидної залози; автоімунні 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 поспівільнюється 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 наляють порушенню 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, мікросомних 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 постгірсотоксичну ецефалооптальмопатію 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 рефлекторної дуги, збільшувалася рухова активність.

Провідним механізмом токсичної дії надлишку тироксину і триіодтироніну 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 аденозинтрифосфорної 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 посилена мобілізація жиру з депо, що пояснює схуднення хворих на тиреотоксикоз, гіпохолестеринемію та гіперкстонемію.

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 гіростатичними речовинами, і гіпертиреозі ендogenousного 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 ПРИЩИТОВИДНИХ ЗАЛОЗ

Гіпофункція прищитовидних 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 (Na⁺, K) і двовалентних (Ca²⁺, Mg²⁺) 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 гіпопаратиреоз, клінічна картина якого відома як паратиреопривна кахексія. Вона характеризується схудненням, анорексією, підвищеною нервово-м'язовою збудливістю, диспепсією та різноманітними трофічними розладами.

Гіпопаратиреоз 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 гіпопаратиреозу 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 паратгормону 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

псмоктування фосфатів у каналцях 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 каналцеву 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 паратиринном. При цьому спостерігається прогресуюче розрідження кісткової тканини (рстеопороз), 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 вимиваються 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 каналців нефронів і закупорка їх каменями (нефролітіаз) і в підсумку — важка недостатність нирок. Внаслідок відкладень солей кальцію в стінках магістральних судин порушується гемодинаміка і кровопостачання тканин

Лекція № 14

Тема: Патофізіологія нервової системи . Причини і особливості розвитку патологічних процесів у нервовій системі. **Біль.** Класифікація , етіологія та патогенез.

Мета:

- - Ознайомити здобувачів з головною роллю нервової системи в забезпеченості єдності всіх систем організму і його адаптації до мінливих умов навколишнього середовища. Підкреслити що порушення нервової системи є базою для розвитку багатьох хвороб - I рівень
- Здобувач повинен знати причини і механізм порушення функції нейронів і нервових синапсів чутливої і рухливої функції нервової системи - II рівень
- Надати здобувачам знання про провідну роль нервової системи в розвитку великої кількості соматичних хвороб - III рівень
- Надати здобувачам вміння створити модель „камфорної епілепсії" у щура і жаби і на її прикладі познайомитись з різними формами порушень руху у тварин - IV рівень
- Підкреслити необхідність глибоких знань причин і механізмів розвитку захворювань нервової системи для розуміння не тільки патології цієї системи але й для розпізнавання багатьох соматичних хвороб.
- Звернути увагу на величезний вклад вітчизняних вчених (І.М. Сеченов, І.П. Павлов, І.М. Бехтерєв) у вивчення проблем патофізіології нервової системи; Роль Г.М. Крижанівського в створенні концепції генераторних механізмів невропатологічних синдромів.

Основні поняття: епілепсія, нервовий синапс, нейрон, трофіка,

План і організаційна структура лекції:

Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Нервова трофіка і дистрофічний процес.

Під нервною трофікою розуміють таку дію нервів на тканину, яка зумовлює зміни обміну речовин у ній відповідно до потреб у кожний даний момент. Це означає, пір трофічна дія нервів тісно пов'язана з іншими функціями їх (чутливою, руховою, секреторною) і разом з ними забезпечує оптимальну функцію кожного органа. Перші докази того, що нерви мають трофічну функцію, дістав ще в 1824 р. французький учений Мажанді, В експериментах з перерізуванням трійчастого нерва у кролів він виявив утворення виразок у зоні чутливої денервації (око, губа). Згодом модель нейрогенної виразки багаторазово відтворювались, і не лише в зоні розміщення гілок трійчастого нерва. Трофічні розлади виникають у будь-якому органі, якщо порушується його іннервація втручанням на нервах (аферентних, еферентних, вегетативних) або нервових центрах. Медична практика свідчить також про те,

що ушкодження нервів (травма, запалення) загрожує виникненням виразки або іншими розладами (набряк, ерозія, некроз) у відповідній зоні. Біохімічні, структурні і функціональні зміни в денервованих тканинах Досвід показує, що патогенні впливи на периферичний нерв завжди призводить до змін обміну речовин (вуглеводів, ЛППДВ р білків, нуклеїнових кислот тощо) у відповідному органі. Ці зміни мають не лише кількісний, а і якісний характер. Наприклад, міозин в денервованому м'язі втрачає АТФ-азні властивості, а глікоген за своєю структурою стає простішим, елементарнішим.

Спостерігається перебудова ферментативних процесів, наприклад ізоферментний спектр лактатдегідрогенази (ДДГ) змінюється у бік переважання ДЩ, тобто тих молекулярних форм ферментів, які адаптовані до анаеробних умов. Знижується активність ферменту сукцинатдегідрогенази. Загальна тенденція метаболізму полягає в тому, що він набуває ембріонального характеру, тобто в ньому починають переважати гліколітичні процеси над окисними. Послабляється потужність циклу Кребса, зменшується вихід макроергів, знижується енергетичний потенціал. У тканинах порушенні іннервації виникають істотні морфологічні зміни. Якщо йдеться про рогівку, шкіру, або слизову оболонку, то тут послідовно розвиваються всі стадії запалення. Усунення інфекції, травмуючого фактора, висихання не запобігає процесові, хоч і сповільнює цього розвиток. В підсумку утворюється виразка, яка не має тенденції до загоювання. Дослідження тонкої структури показало зміни органодів, зокрема зменшення кількості мітохондрій, посвітління їхнього матриксу. Очевидно, з цим пов'язане порушення окисного фосфорування і Ca^{2+} - акумулюючої здатності мітохондрій, а одночасно і енергетичних можливостей клітини. В денервованих тканинах знижується мітотична активність. Стосовно функціональних розладів наслідки денервації залежать від виду тканини. Наприклад, скелетний м'яз при денервації втрачає свою головну функцію — здатність скорочуватися. Серцевий м'яз скорочується навіть при перерізуванні всіх екстра кардіальних нервів. Слинна залоза секретуватиме слину, однак характер слини не залежатиме від виду їжі. Денервована тканина реагує на багато які гуморальні фактори інакше, ніж нормальна. Йдеться насамперед про медіатори нервової системи. В. Кеннон (1937) установив, що скелетні м'язи позбавлені в одному випадку симпатичних нервів, а в другому — холінергічних, реагують відповідно на адреналін і ацетилхолін сильніше, ніж у нормі. Так було відкрито закон денервації — підвищеної чутливості де-нервованих структур. Зокрема, це пов'язано з тим, що холінорецептори, які в нормі зосереджені лише в ділянці нервово-м'язових синапсів, після денервації з являються на всій поверхні мембрани міоцита. Незвичайність відповіді денервованих структур полягає не лише в її посиленні, а й в перекрученні, коли, наприклад, замість розслаблення м'язів судин відбувається скорочення їх, що може серйозно позначитися на стані судин, кровообігу тощо. Важливим є питання, чи існують спеціальні трофічні нерви. Свого часу Мажанді припускав, що поряд з чутливими, руховими і секреторними нервами є ще особливі трофічні, які регулюють живлення тканини. Пізніше І.П. Павлов (1883) в експерименті на тваринах

серед нервів, які йдуть до серця, знайшов таку гілочку, яка, не виливаючи на кровообіг, підвищувала силу серцевих скорочень. Цей нерв він назвав посилюючим і визнав його суто трофічним. Повну і гармонійну іннервацію органа, на думку І.П. Павлова, можна забезпечити трьома видами нервів: функціональними, судинорухливими (що регулюють надходження поживних речовин) і трофічними (що визначають остаточну утилізацію цих речовин).

У принципі такої самої думки був і А.А. Орбелі, який разом з О.Г. Гінецинським у 1924 р, показав, що ізольований (без кровообігу) м'яз жаби, дуже стомлений тривалим подразненням рухового нерва, знову починає скорочуватися, якщо почати стимулювання симпатичного нерва, Трофічна функція органа до дії і адаптація його до майбутньої роботи, яка здійснюється завдяки руховому нерву. Викладене вище, однак, не дає підстав твердити, що трофічні (симпатичні) нерви не виявляють іншої дії на тканину або що руховий нерв не впливає на обмін речовин. О.Д. Снеранський (1935) вважав, що всі нерви впливають на метаболізм, не трофічних нервів немає, "нерв тільки через те і функціональний, що він трофічний".

Механізми трофічного впливу нервів.

Стосовно впливу нервів існують дві точки зору. Одні дослідники вважають, що трофіка не є самостійною функцією нервової системи. Нервовий імпульс, приводячи в дію орган (наприклад, м'яз), одночасно змінює обмін речовин у клітині за схемою: медіатор — активація вторинних посередників — активація ферментів. Інші вважають, що трофіку не можна звести до імпульсної (медіаторної) дії нерва. Нові дослідження показали, що у нерва є ще й інша функція — неімпульсна, яка забезпечується течією аксоплазми як в один, так і в другий бік. Це буває потрібно для живлення аксонів. Однак виявилось, що речовини, які переміщуються по відростках нейронів, проникають через синапси і опиняються в клітинах, що інтернуються (м'язових та ін.). Крім того, ці речовини специфічно діють на ефекторну клітину. Дослід показав, що коли нерв, який живить червоний м'яз, після хірургічного втручання востає в білий м'яз, то в ньому відбувається радикальна зміна метаболізму, він переходить з гліколітичного на окисний шлях обміну речовин. Отже, трофічна дія нервової системи складається з двох моментів імпульсного й неімпульсного. Останній пов'язаний з "речовинами трофіки", природа яких з'ясовується.

Патогенез нейрогенної дистрофії. Аналізуючи процес, слід керуватись тим, що трофічна функція здійснюється за принципом рефлексу і треба оцінити значення кожної ланки рефлексу, його "внесок" у механізм розвитку дистрофічного процесу. Чутливий нерв, очевидно, відіграє в цьому особливу роль, оскільки, по-перше, переривається передача інформації в нервовий центр із зони денервації; по-друге, ушкоджений чутливий нерв є джерелом патологічної інформації, в тому числі больової; по-третє, з нього виходять центрифугальні впливи на тканину. Доведено, зокрема, що через чутливі нерви з аксоплазми в тканину надходить речовина Р, яка порушує метаболізм і мікроциркуляцію.

Про значення нервових центрів у розвитку дистрофії свідчать досліді О.Д. Сперанського з вибіркоким ушкодженням центрів гіпоталамуса. Наслідком цього є утворення трофічних виразок у різних органах на периферії.

Роль еферентних нервів у дистрофії полягає в тому, що припиняється або перекручується їхня функція (рухова, секреторна). Припиняються імпульсна активність, синтез медіаторів (адреналіну, серотоніну, ацетилхоліну тощо), порушується аксональний транспорт "речовин трофіки". У процес втягується геном, порушується синтез ферментів, зменшується вихід макроергів, обмін набуває більш примітивного характеру. Змінюються транспортні функції мембран клітин. Орган з порушеною іннервацією може стати джерелом аутоантігенів. Процес ускладнюється тим, що до суто нейротрофічних змін приєднується порушення крово- і лімфообігу (мікроциркуляція) з розвитком гіпоксії.

Отже, нейрогенна дистрофія — це складний, багатфакторний процес, який починається з того, що нервова система перестає керувати обміном речовин у тканинах, а вслід за цим виникають складні порушення метаболізму, структури і функції (див. мал.).

Біль

Поняття болю вміщує, по-перше, своєрідне відчуття і, по-друге, реакцію на це відчуття, яка характеризується певним емоційним забарвленням, рефлекторними змінами функцій внутрішніх органів, руховими безумовними рефлексами і вольовими зусиллями, спрямованими на звільнення від больового фактора. Ця реакція за своїм характером близька до відчуття страждання, якого зазнає людина при існуванні загрози для її життя, і надзвичайно індивідуальна, оскільки залежить від факторів, серед яких основне значення мають місце і ступінь ураження тканин, виховання людини, емоційний стан у момент нанесення больового подразнення.

Спостереження показують, що при дії ушкоджувального фактора людина може відчувати два різновиди болю. Якщо, наприклад, гарячим сірником доторкнутися до шкіри, то спочатку виникає відчуття, подібне до уколу, — "перший" біль. Цей біль чітко локалізується і швидко затухає. Через деякий час виникає дифузний пекучий "другий" біль, який може тривати досить довго. Такий подвійний характер болю спостерігається при ушкодженні шкіри і слизової оболонки деяких органів.

Значне місце у симптоматиці різних захворювань займає вісцеральний біль, тобто біль, який виникає у внутрішніх органах. Цей біль важко піддається локалізації, має розлитий характер, супроводжується тяжкими переживаннями, пригніченістю, зміною діяльності вегетативної нервової системи. Вісцеральний біль подібний до "другого" болю. Дослідження, проведені переважно на людях під час оперативних втручань, показали, що не всі анатомічні утворення можуть біти джерелом больових відчуттів. Органи черевної порожнини не чутливі до звичайних хірургічних впливів (розрізування, зшивання), болісними є лише брижа і парієтальна очеревина. Однак усі внутрішні органи з непосмугованою м'язовою тканиною болісно реагують на розтяг, спазм або судорожне скорочення.

Дуже чутливі до болю артерії. Звуження артерій або рантве розширення їх спричинює гострий біль.

Тканина легень і вісцеральна плевра є чутливі до больового подразнення, дуже чутлива до цього парієтальна плевра.

Результати операцій на людях і тваринах показали, що серцевий м'яз, очевидно, не чутливий до механічної травми (укол, розріз). Якщо ж у тварини потягти одну з вінцевих артерій, виникає больова реакція. Дуже чутливий до болю перикард. Складним є питання про те, які нервові утворення беруть участь у сприйнятті і проведенні болю. Щодо цього існують дві принципово протилежні точки зору. Згідно з однією з них, біль є специфічним, особливим відчуттям, і немає спеціальних нервових приладів, які б сприймали виключно больові подразнення. Будь-яке відчуття, що ґрунтується на подразненні тих чи інших рецепторів (температурних, тактильних та ін.), може перейти в біль, якщо сила подразнення досить велика і перевершує відому межу, з цієї точки зору больове відчуття відрізняється від інших лише кількісно — відчуття тиску, теплоти може стати больовим, якщо подразним, який спричинив його, має надмірну силу (теорія інтенсивності).

Згідно з другою точкою зору, яка нині набула великого поширення, існують спеціальні больові рецептори, спеціальні аферентні шляхи, що передають больове подразнення, і спеціальні структури в головному мозку, які переробляють больову інформацію (теорія специфічності).

Дослідження показують, що рецептори шкіри і видимої слизової оболонки, які реагують на больові стимули, належать до двох типів чутливих волокон антеролатеральної системи — тонких мієлінових А5 зі швидкістю проведення збудження 5-50 м/с і безмієлінових С-волокон зі швидкістю проведення 0,6-2 м/с. активність у волокнах А δ викликає відчуття гострого колючого болю, тоді як збудження ПОВІАБ- нонровідних С-волокон зумовлює відчуття печіння.

Питання про механізм активації больових рецепторів остаточно не з'ясоване, Деякі факти свідчать про те, що сильна деформація вільних нервових закінчень (наприклад, при стиску або розтягу тканини), значне підвищення температури шкіри (вище 45 °С) або зниження її (нижче 15 °С) є адекватними стимулами для рецепторів болю, впливають на проникність їх мембрани для іонів і зумовлюють виникнення потенціалу дії. Але припускають також, що вільні нервові закінчення, які належать до А δ або С- волокон, містять одну або кілька специфічних речовин, що виділяються під впливом ушкоджувальних факторів, взаємодіють з рецепторами зовнішньої поверхні мембрани нервових закінчень і спричинюють збудження їх. Надалі ці речовини руйнуються відповідними ферментами, які оточують нервові закінчення, і відчуття болю зникає. Вважають, що активаторами рецепторів можуть бути гістамін, серотонін, брадикінін, соматостатин, субстанція Р, простагландини, іони калію, Водночас не всі названі речовини виявлено у нервових закінченнях, однак багато які з них утворюються у тканинах при ушкодженні клітин і розвитку запалення, і з накопиченням їх пов'язують виникнення болю.

Припускають також, що ендogenous біологічно активні речовини у невеликих {підпорогових) кількостях знижують поріг реакції больових рецепторів на адекватні стимули (механічні, термічні та ін.), що є фізіологічною основою для стану підвищеної больової чутливості (гі- перальгезії, гіперпатії), який супроводжує деякі патологічні процеси. У механізмах активації больових рецепторів може мати значення і підвищення концентрації іонів водню.

Питання про те, які центральні механізми беруть участь у формуванні больового відчуття і складних реакцій організму у відповідь на больову стимуляцію, вивчається. Із сучасних теорій болю найбільш розроблено і визнаною є теорія входних воріт, запропонована Me back і Wall. Одним з основних положень цієї теорії є те, що передача нервових імпульсів від аферентних волокон до нейронів спинного мозку, які передають сигнали у головний мозок, регулюється спінальним ворітним механізмом — системою нейронів драглистої речовини (substantia gelatinosa — SG). Припускається, що біль виникає при великій частоті розрядів у нейронах T. На тілі цих нейронів закінчуються як товсті мієлінові волокна (M), що належать до лемніскової системи, так і тонкі волокна (V) а в те ролате рал ьн ої системи. Крім того, колатералі тих і других волокон утворюють сиантичні зв'язки з нейронами драглистої речовини. Відростки нейронів SG, у свою чергу, утворюють аксонні синанси на закінченнях волокон M і V і здатні гальмувати передачу імпульсів з волокон обох видів на нейрони T, самі нейрони SG, збуджуються імпульсами, sud надходять волокнами лемніскової системи, і гальмуються при активації тонких волокон.

Отже, нейрони 8C можуть відігравати роль воріт, що відкривають або закривають шлях імпульсам, якими збуджуються нейрони T. Ворітний механізм обмежує передачу нервових імпульсів до нейронів T при збудженні аферентних волокон лемніскової системи ("закриває ворота") і, навпаки, полегшує проходження імпульсів до нейронів T у випадках, коли зростає аферентний потік через тонкі волокна ("відкриває ворота").

Коли збудження нейронів T перевищує критичний рівень, імпульсація їх призводить до збудження системи дії. В цю систему входять нервові структури, які забезпечують форми поведінки при дії больового подразника, рухові, вегетативні й ендокринні реакції і де формуються відчуття, характерні для болю.

Функцію сніального ворітного механізму контролюють різні відділи головного мозку, чії впливи передаються нейронам спинного мозку волокнами низхідних шляхів. Система центрального контролю болю активізується імпульсами, які надходять товстими волокнами лемніскової системи.

Теорія входних воріт діє змогу пояснити природу фантомного болю і каузалгії. Фантомний біль виникає в людей після ампутації кінцівок. Протягом тривалого часу хворий може відчувати ампутовану кінцівку і сильний, іноді нестерпний біль у ній. Під час ампутації звичайно перерізуються великі нервові стовбури з безліччю товстих нервових волокон, перериваються канали

для надходження імпульсації з периферії. Нейрони спинного мозку стають менш керованими і можуть давати спалахи на різні несподівані стимули.

Каузалгія — жорсткий, нестерпний біль, який спостерігається при ушкодженні соматичного нерва. Будь-який, навіть найнезначний вплив на хвору кінцівку спричинює різке посилення болю. Каузалгія виникає частіше внаслідок неповного перерізування нерва, коли ушкоджується більша частина товстих мієлінових волокон. При цьому збільшується потік імпульсів до нейронів задніх рогів спинного мозку — "ворота відкриваються". Отже, і при фантомному болю, і при каузалгії у спинному мозку або вище з'являється генератор патологічно посиленого збудження, утворення якого зумовлює розгальмування групи нейронів внаслідок порушення зовнішнього апарату, який локалізований в ушкодженій структурі. Запропонована теорія діє змогу пояснити і той давно відомий у лікувальній практиці факт, що біль помітно затухає, коли застосувати відтяжні процедури — зігрівання, розтирання, масаж, гірчичники тощо. Всі ці прийоми посилюють імпульсацію у товстих мієлінових волокнах, а це зменшує збудження нейронів антеролатеральної системи.

При розвитку в деяких внутрішніх органах патологічних процесів може виникати відбитий (рефілекторний) біль. Наприклад, при захворюваннях серця виникає біль у ділянці лівої лопатки і в зоні іннервації ліктьового нерва лівої руки; в разі розтягу жовчного міхура біль локалізується між лопатками; при проходженні каменя через сечоводи біль з ділянки попереку поширюється в пахвинну ділянку. Рефлекторний біль пояснюється тим, що ушкодження внутрішніх органів зумовлює збудження, яке аферентними волокнами вегетативних нервів досягає тих самих нейронів задніх рогів спинного мозку, на яких закінчуються аферентні волокна від шкіри. Посилена аферентна імпульсація від внутрішніх органів знижує поріг збудження так, що подразнення відповідної ділянки шкіри сприймається як біль.

Експериментальні та клінічні спостереження свідчать про те, що у формуванні больового відчуття і реакції організму на біль беруть участь багато які відділи центральної нервової системи.

Через спинний мозок реалізуються рухові й симпатичні рефлекси, там же відбувається первинна обробка больових СИИ £1/11 в«

Різноманітні функції з переробки больової інформації виконує сітчастий утвір (ретикулярна формація). До цих функцій належать: підготовка і передача больової інформації у вищі соматичні й вегетативні відділи головного мозку (таламус гіпоталамус, лімбічну систему, кору), полегшення захисних сегментарних рефлексів спинного мозку і стовбура мозку, залучення у рефлекторну відповідь на больові стимули вегетативної нервової системи, дихального і судинорухового центрів.

Таламус забезпечує аналіз якості больового відчуття (інтенсивність, локалізацію тощо). Больова інформація активізує нейрогенні й нейрогуморальні структури гіпоталамуса. Це супроводжується розвитком вегетативних, ендокринних і емоційних реакцій, спрямованих на перебудову всіх систем організму в умовах дії больових стимулів. Больове подразнення,

яке йде із зовнішніх покривів, а також від деяких органів при травмі, супроводжується загальним збудженням і активізацією симпатичної нервової системи — посиленням дихання, підвищенням артеріального тиску, тахікардією, гіперглікемією та ін. Активізується гіпофізарно-надниркова система, спостерігаються всі компоненти стресу. Надмірний больовий вплив може призвести до розвитку шоку. Біль, який йде з внутрішніх органів і за своїм характером подібний до "другого" болю, найчастіше супроводжується загальним пригніченням і вагусними ефектами — зниженням артеріального тиску, гіпоглікемією тощо.

Аімбічна система відіграє важливу роль у створенні емоційного забарвлення поведінки людини у відповідь на больову стимуляцію.

Мозочок, пірамідна й екстрапірамідна системи здійснюють програмування рухових компонентів реакцій поведінки при виникненні больового відчуття.

За участю кори великого мозку реалізуються свідомі компоненти поведінки під час болю. Експериментальними дослідженнями останніх років доведено, що в нервовій системі є не тільки больові центри, збудження яких призводить до формування больового відчуття, а й структури, активізація яких може змінити больову реакцію у тварин аж до її повного зникнення. Показано, наприклад, що електрична стимуляція або хімічне подразнення деяких зон центральної сірої речовини, покришки моста, мигдалеподібного тіла, гіпокампа, ядер мозочка, сітчастого утвору середнього мозку зумовлює чітку аналгезію. Відомо також, що емоції людини впливають на характер реакції-відповіді на больовий стимул: страх посилює реакцію на біль, знижує поріг больової чутливості, агресивність і лють, навпаки, різко зменшують реакцію. Ці та інші спостереження сформували уявлення про те, що в організмі є антиноци-цептивні системи, які можуть пригнічувати сприйняття болю. Є докази, що таких систем у мозку чотири: нейронна опіатна, гормональна ошатна, нейронна неопіатна, гормональна неопіатна.

Нейронна опіатна система локалізована у середньому, довгастому і спинному мозку. Доведено, що центральна сіра речовина, ядра шва й сітчастий утвір містять тіла і закінчення енкефалінергічних нейронів. Частина цих нейронів посилає свої аксони до нейронів спинного мозку. У задніх рогах спинного мозку також виявлено енкефалінергічні нейрони, які розподіляють свої закінчення на нервових провідниках чутливості. Енкефалін, що виділяється гальмує больову передачу через синапси до нейронів спинного мозку. В експерименті показано, що ця система активізується при больовій стимуляції тварини.

Функція гормональної ошатної системи полягає в проведенні аферентної імпульсації із спинного мозку в гіпоталамус і гіпофіз з виділенням кортиколіберину, кортикотропіну і (3-лінотрон і ну, з якого утворюється сильний анальгезуючий поліпептид (3-ендорфін. Останній, потрапивши в кровеносне русло, гальмує активність нейронів больової чутливості у спинному мозку і таламусі і збуджує нейрони центральної речовини, які гальмують біль.

Нейронна неопіатна система охоплює серотопінергічні, адренергічні і дофамінергічні нейрони, які утворюють ядра у стовбурі мозку. Стимуляція найважливіших моноамінергічних структур стовбура мозку (ядер шва, блакитного місця, чорної речовини, центральної сірої речовини) зумовлює виражену анальгезію. Всі ці утвори мають прямий вихід на нейрони больової чутливості спинного мозку, і під впливом виділюваних ними серотоніну й норадреналіну відбувається істотне пригнічення рефлекторних больових реакцій.

Гормональну неопіатну систему пов'язують переважно з функцією гіпоталамуса і гіпофіза та їхнім гормоном вазопресинном. Відомо, що у шурів з генетично порушеним синтезом вазопресину підвищена чутливість до больових стимулів. Введення вазопресину у кров або в шлуночки мозку спричинює у тварин стан глибокої і тривалої анальгезії. Крім того, вазопресинергічні нейрони гіпоталамуса посилають свої аксони до різних структур головного і спинного мозку, в тому числі до нейронів драглистої речовини, і можуть впливати на функцію спінального ворітного механізму та інших анальгетичних систем. Є дані про те, що крім вазопресину антиноцицептивну дію мають також інші гормони гіпоталамо-гіпофізарної системи, зокрема соматостатин та деякі інші пептиди.

Усі анальгетичні системи взаємоможіють одна з одною, вони забезпечують можливість керувати больовими реакціями і послаблювати їх негативні наслідки. При порушенні функції цих систем можуть виникати різні больові синдроми. Тому одним з ефективних напрямів боротьби з болем є розроблення способів активізації антиноцицепти- в них систем (акупунктура, навіювання, застосування фармакологічних засобів тощо).

Значення болю для організму. Біль так часто виникає у повсякденному житті людини, що ввійшов у її свідомість як неминучий супутник існування. Однак слід пам'ятати про те, що це явище не фізіологічне, а патологічне. Біль спричинюється різними факторами, єдиного загального властивістю яких є здатність ушкоджувати тканини організму. Як і будь-який патологічний процес, біль суперечливий за своїм змістом і має, з одного боку, захисно-приспосувальне, а з другого — патологічне значення. Залежно від характеру болю, причини, часу і місця його виникнення можуть переважати або захисні, або власні патологічні елементи. Значення захисних властивостей болю величезне для життя людини і тварин: він є сигналом небезпеки, інформує про розвиток патологічного процесу. Однак, відігравши роль інформатора, біль надалі сам стає компонентом патологічного процесу, іноді дуже грізним

Лекція № 15

Тема: Патофізіологія шоку. Види, клінічні прояви, причини і механізми розвитку. Порушення загальної гемодинаміки та мікроциркуляції в патогенезі шоківих станів.

Мета:

- Ознайомити здобувачів з визначенням екстремального стану та його основних видів (I рівень).

Дати етіологічну, патологічну та стадійну класифікацію шоку (I - II рівень). На прикладах шоку і коми демонструвати взаємозв'язок захисно - пристосувальних і патологічних змін в організмі, дати механізми різних видів шоку та ком (II - III рівень).

Матеріал лекції спрямований на формування у здобувачів логічного і професійного мислення, відповідальності лікаря за стан організму пацієнтів при екстремальних станах.

Показати здобувачам значення М. Пирогова у вивченні питань травматичного шоку.

Основні поняття: Колапс, шок, кома, екстремальні стани

План і організаційна структура лекції:

Привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ШОК

Шок (від англ.—удар, струс) є тяжким патологічним процесом, який супроводжується виснаженням життєво важливих функцій організму і становить загрозу його життю через критичне зменшення капілярного кровообігу в уражених органах.

Відповідно до сучасних уявлень про основні етіологічні фактори і механізми розвитку виділяють такі форми шоку.

1. *Первинний гіповолемічний шок.* Виникнення гіповолемічного шоку пов'язане із зовнішньою чи внутрішньою втратою крові (травма, у тому числі й післяопераційна, ушкодження судин у патологічно змінених органах і тканинах, порушення зсідання крові); втратою плазми (опік, роздроблення тканин); втратою рідини й електролітів (непрохідність кишківника, панкреатит, перитоніт, ентероколіт, перегрівання); перерозподілом крові в судинному руслі (тромбоз та емболія магістральних вен).

Дефіцит об'єму крові при цьому спричинює зменшення величини венозного повернення до серця, зниження ударного й хвилинного об'єму серця (УОС, ХОС) та артеріального тиску.

За рахунок симпатоадренергічної реакції (стимуляція β -рецепторів серця та α -рецепторів периферичних кровоносних судин) забезпечується збільшення частоти

скорочень серця й підвищення периферичного опору судин, що сприяє нормалізації артеріального тиску і кровопостачання, передусім серця і головного мозку.

Недостатність зазначених механізмів, як і негативні наслідки звуження судин, супроводжується різким зменшенням кровопостачання органів і тканин та характерними ознаками шоку.

2. Травматичний шок. Виникнення й перебіг травматичного шоку мають деякі характерні особливості. Так, травматичний шок розвивається на фоні різко виявленого подразнення і навіть ушкодження екстеро-, інтеро- і пропріорецепторів унаслідок прямої дії фізичних факторів та істотних порушень функцій центральної нервової системи. В його перебігу спостерігається дві стадії: збудження (або ерекційна стадія—від лат. *egesciuz*—напружений) і гальмування (або торпідна стадія — від лат. *iogruiuz* — заціпенілий).

Перша стадія короткочасна, її відрізняє стан збудження центральної нервової системи (кори, підкоркових утворень, вегетативних ядер симпатичної нервової системи), наслідком якого є посилення функції систем кровообігу, дихання, деяких ендокринних залоз (гіпофіз, мозкова й коркова речовина надниркових залоз, нейросекреторні ядра гіпоталамуса) з вивільненням у кров надлишкової кількості кортикотропіну, адреналіну, норадреналіну, вазопресину та розвитком стресового синдрому.

Друга стадія більш тривала (від кількох годин до доби). Вона характеризується розвитком у центральній нервовій системі процесів гальмування, парабіозу (зрівняльна й парадоксальна фази) з поширенням цих процесів на відділи стовбура мозку, гіпоталамус і спинний мозок та зниженням функцій життєво важливих органів і систем. Зазначені уявлення покладено в основу нервово- рефлексорної теорії патогенезу травматичного шоку.

У механізмі виникнення і розвитку травматичного шоку певну роль відіграє токсемія, зумовлена надходженням у кров продуктів розпаду і гістолізу нежиттєздатних тканин. Значення цього фактора довів В. Кеннон на прикладі «турнікетного» шоку, який виникає через 4 години і пізніше після знімання джгута або після припинення тривалого здавлювання частин тіла під час обвалів шахт, копалень, обвалів унаслідок землетрусів, бомбардувань тощо. З ушкоджених тканин і плазми крові виділено велику групу тканинних олігопептидів, відповідальних за розвиток пов'язаних з токсемією патофізіологічних зрушень. Згадані олігопептиди, проте, неспецифічні.

Травматичний шок не завжди супроводжується абсолютною втратою крові чи плазми. На цій підставі такий різновид травматичного шоку тривалий час помилково вважали ізоволемічним шоком. При цьому не враховували можливість дисволемічних змін, спричинених зниженням ефективності течії крові внаслідок застою крові у певних судинних ділянках або підвищеної трансудації рідкої частини крові.

3. Кардіогенний шок спостерігається у разі зниження насосної функції серця (інфаркт міокарда, міокардит), тяжких порушень ритму серця (пароксизмальна тахікардія, синдром Морганьї— Адамса—Стокса), тампонади серця (тромбоз порожнини серця, випіт або кровотеча в порожнину перикарда), масивної тромбоемболії легеневої артерії.

Провідним механізмом розвитку кардіогенного шоку є зменшення продуктивності

роботи серця у зв'язку з міогенним порушенням насосної функції або з наявністю перешкод для заповнення шлуночків. Унаслідок цього зменшуються УОС, ХОС і артеріальний тиск, з одного боку, і збільшується тиск наповнення серця, з другого.

Як і в разі гіповолемічного шоку, внаслідок симпатоадренергічної реакції спостерігаються тахікардія та збільшення периферичного опору судин, які лише ускладнюють порушення гемодинаміки через недостатню насосну функцію серця.

4. *Судинні форми шоку.* До них належать септичний та анафілактичний шок. Септичний, або інфекційно-токсичний, шок виникає внаслідок інфекційних процесів, спричинених здебільшого грамнегативною (кишкова паличка, протей), рідше грампозитивною (стафілокок, стрептокок) мікрофлорою.

Анафілактичний шок розвивається внаслідок підвищеної чутливості організму до речовин антигенної природи.

Загальним у розвитку судинних форм шоку є первинне порушення регуляції тону судин, проте характер цього порушення в одній і другій формі різний. Так, у разі септичного шоку внаслідок дії бактеріальних токсинів первинні розлади периферичного кровообігу розвиваються у зв'язку з відкриттям артеріовенозних шунтів. При цьому кров прямує з артеріального русла у венозне в обхід капілярної сітки. Порушення живлення тканин, спричинене обмеженням капілярної течії крові, ускладнюється прямим впливом бактеріальних токсинів на метаболізм тканин, зокрема *на* споживання кисню.

Загальний периферичний опір і артеріальний тиск під час септичного шоку у зв'язку з відкриттям артеріовенозних шунтів різко знижений, тиск наповнення серця нормальний або підвищений. Компенсаторне, особливо у початковій фазі шоку, збільшується ударний об'єм і частота скорочень серця, внаслідок чого збільшується хвилиний об'єм серця. Однак у зв'язку з розвитком міокардіальної форми недостатності серця та наростаючим дефіцитом циркулюючого об'єму крові у пізніх фазах септичного шоку основні показники діяльності серця (УОС, ХОС) також різко знижуються.

У разі анафілактичного шоку у зв'язку з накопиченням гістаміну та інших вазоактивних речовин (кініни, серотонін тощо) відбувається різке зменшення тону судин, зниження артеріального тиску. Знижується тиск наповнення серця через зменшення венозного повернення крові до серця. Причиною цього є розширення капілярних і ємнісних судин венозного відділу кровоносного русла.

Скупчення крові в капілярах і венах зумовлює зменшення об'єму циркулюючої крові та відносну гіповолемію. Спостерігається й пряме порушення скоротливої функції серця. Симпатоадренергічна реакція при цьому незначна через порушення тону судин. Усе разом визначає катастрофічний характер перебігу анафілактичного шоку. Істотні особливості патогенезу анафілактичного шоку пов'язані з видовою належністю організму (див. розділ «Алергія», с. 129).

Наслідком макрогемодинамічних порушень незалежно від різновиду шоку і від послідовності, в якій вони виникають, є розлад мікроциркуляції, зокрема зменшення капілярної течії крові, порушення доставки до тканин кисню, енергетичних субстратів, утруднення виведення кінцевих продуктів обміну речовин.

Метаболічний ацидоз, що розвивається при цьому, зумовлює подальші розлади мікроциркуляції, аж до повного припинення руху крові. З ним пов'язані, зокрема, розширення метартеріол, збільшення ексудації рідини з крові у тканини, набухання й агрегація клітин крові, збільшення в'язкості та зсідання крові, дисеміноване мікротромбоутворення в капілярах. Тотальне порушення функції клітин, передусім роботи натрій-калієвого насоса, біосинтетичної активності, цілості лізосомного апарату, що ставить організм на грань життя і смерті, є кінцевим результатом описаних вище порушень мікроциркуляції при судинних формах шоку. Особливо чутливі до розладів мікроциркуляції легені, нирки, печінка. У зв'язку з цим нерідким ускладненням *шоку* є гостра недостатність дихання, нирок, печінки.

Попередні захворювання (променева хвороба, анемія, голодування тощо) знижують толерантність організму до шоку. Вона також знижена в дітей у зв'язку з фізіологічними особливостями дитячого організму: високий рівень обміну рідиною до 70% усього об'єму за добу; велика частота скорочень серця, малий ударний об'єм серця; менш ефективна регуляція тону судин через переважання симпатичних впливів; лабільність терморегуляції.

КОЛАПС

Поняття «колапс» використовується для характеристики різкого падіння артеріального тиску (нижче деякого критичного рівня тим більшого, чим вище вихідний тону), внаслідок чого судини втрачають стійкість форми і спадаються.

Клінічне виявляється короткочасною втратою свідомості, загальною слабкістю; патофізіологічне — ознаками гострої судинної недостатності з порушенням гемодинаміки практично в усіх органах і тканинах та пригніченням життєво важливих функцій.

В основі розвитку колапсу лежить дисоціація між об'ємом циркулюючої рідини і ємністю судинного русла. Причинами можуть бути як раптове зменшення об'єму крові (крововтрата, зневоднення), так і раптове розширення судинного ложа—вазомоторний колапс при підвищенні тону блукаючого нерву, ортостатичній дисрегуляції, виснаженні α -адренореактивності резистивних судин.

Навіть з цієї короткої характеристики видно, наскільки важко диференціювати шок і колапс. Тут орієнтиром мають бути наявність і динаміка розладів клітинного і тканинного метаболізму. При шоку вони наявні і закономірно розвиваються і прогресують. При колапсі виявляються лише розлади гемодинаміки, які є короткочасними і зникають спонтанно, однак в частині випадків вони можуть ускладнюватись явищами шоку.

Список рекомендованої літератури (основна, додаткова, електронні інформаційні ресурси):

Рекомендована література

Основна:

1. Атаман О.В. Патолофізіологія: Загальна патологія. – Вінниця : Нова книга, 2018. – Т.1. - 584 с.
2. Атаман О.В. Патолофізіологія: Патолофізіологія органів і систем. – Вінниця : Нова книга, 2019. – Т. 2. – 448 с.
3. Биць Ю.В., Бутенко Г.М., Гоженко А.І. Патолофізіологія : підручник /за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. – Київ : ВСВ «Медицина», 2015. – 752 с.
4. Зайко М.Н., Биць Ю.В., Кришталь М.В. та ін. Патолофізіологія : підручник /за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця, М.В. Кришталя. – 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. Патолофізіологія : 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