В.А. Войнов

АТЛАС ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ

МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

В.А. Войнов

АТЛАС ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов, обучающихся по специальностям: 060101 (040100) — «Лечебное дело», 060103 (040200) — «Педиатрия», 060104 (040300) — «Медико-профилактическое дело», 060105 (040400) — «Стоматология», 060108 (040500) — «Фармация», 060109 (040600) — «Сестринское дело», 060112 (040800) — «Медицинская биохимия», 060113 (040900) — «Медицинская биофизика», 060114 (041000) — «Медицинская кибернетика»

2-е издание, переработанное и дополненное

Медицинское информационное агентство
Москва
2007

УДК 616
ББК 52.5
В65

Войнов В.А.

В65 Атлас по патофизиологии. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 256 с.: ил.

ISBN 5-89481-535-5

Атлас составлен в соответствии с программой учебного курса патофизиологии для студентов медицинских вузов. Темы представлены в виде наглядного материала — схем, таблиц, алгоритмов, фотографий и др. Основой для книги послужил многолетний опыт преподавания автором патофизиологии на одноименной кафедре Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. По сравнению с первым изданием (2004) в атлас включены новые разделы «Патофизиология репродуктивной системы» и «Патофизиология пародонта и слюнных желез»; дополнена тематика разделов «Патофизиология системы внешнего дыхания», «Патофизиология терминальных состояний», «Патофизиология эндокринной системы» и «Патофизиология нервной системы».

Отличительная особенность пособия состоит в том, что материал по каждому из основных вопросов тем курса представлен на отдельной странице. Это позволяет за короткий отрезок времени освоить тему в целом и запомнить её ключевые положения, задействуя всевозможные виды памяти. В учебном процессе атлас может быть использован студентами для самоподготовки к практическим занятиям, зачетам и экзаменам, а на занятиях — в качестве наглядного пособия. Атлас содержит много современной информации по патофизиологии актуальных проблем медицины и поэтому может быть использован практическими врачами в качестве справочника.

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов.

Для студентов медицинских вузов и врачей всех специальностей.

УДК 616
ББК 52.5

ISBN 5-89481-535-5

© Войнов В.А., 2007
© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2007

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Автор выражает благодарность
за помощь в издании настоящей работы
следующим фирмам:

АСТЕЛЛАС ФАРМА ЮРОП Б.В., АСТРАЗЕНЕКА, БАЙЕР,
БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА, БИОТЕСТ,
БОФУР ИПСЕН, ВЕРВАГ ФАРМА, ГЛАКСОСМИТКЛЯЙН, ЗАМБОН
ГРУП, КРКА, ФИК МЕДИКАЛЬ, ЛАБОРАТОРИИ СЕРВЬЕ,
ЛАННАХЕР ХАЙЛЬМИТТЕЛЬ, ЛУНДБЕК,
МЕРК ШАРП И ДОУМ ИДЕА, НОВАРТИС ГРУПП, НОВО НОРДИСК,
ОРИОН ФАРМА, ТЕВА, ШВАРЦ ФАРМА, ШЕРИНГ ПЛАУ,
ЭББОТ ЛЭБОРАТОРИЗ, ЭБЕВЕ ФАРМА,
ХОФФМАНН ЛЯ РОШ, ЯНСЕН СИЛАГ

СОДЕРЖАНИЕ

Тематический перечень

Вместо предисловия 5
Общая нозология 6–16
Патофизиология наследственности 17–34
Общая патофизиология клетки 35–43
Патофизиология местного кровообращения и микроциркуляции 44–51
Патофизиология воспаления 52–59
Патофизиология системы терморегуляции 60–64
Патофизиология иммуногенной реактивности организма 65–78
Патофизиология водно-солевого обмена 79–82
Патофизиология кислотно-основаниевого равновесия 83–90
Патофизиология углеводного обмена. Сахарный диабет 91–98
Патофизиология липидного обмена 99–107
Патофизиология гипоксии 108–115
Патофизиология опухоли 116–123
Патофизиология красной крови. Анемии 124–134
Патофизиология белой крови 135–140
Патофизиология системы гемостаза 141–146
Патофизиология системы внешнего дыхания 147–159
Патофизиология сердечно сосудистой системы 160–175
Патофизиология пищеварительной системы 176–185
Патофизиология печени 186–193
Патофизиология почек 194–197
Патофизиология эндокринной системы 198–218
Патофизиология репродуктивной системы 219–228
Патофизиология нервной системы 229–240
Патофизиология терминальных состояний 241–249
Патофизиология пародонта и слюнных желез
(с участием проф. А.Б. Денисова) 250–255

Вместо предисловия

Патофизиология — теоретический фундамент практической медицины, формируемый на основе воспроизведения и научного анализа этиологических факторов, механизмов развития и проявлений болезней.

Смотреть на больного и видеть его — это не одно и то же. Патофизиология помогает увидеть больного. Память — помощник освоения патофизиологии — «медицинского сопромата»

Патофизиология — фундаментальная дисциплина медвуза

Патофизиология в системе высшего медицинского образования — это научная медицинская дисциплина о ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА, которому не «повезло» с предками (отягощена наследственность) или с экологией[1] (воздействие неблагоприятных антропогенных или естественно-природных факторов)

Подобно загадочной улыбке Джоконды, изменения, происходящие в организме больного человека, неоднозначны для его жизнедеятельности. Одно и то же явление может быть одновременно и защитно-приспособительным и патогенным.

Умение адекватно и всесторонне оценивать процессы, происходящие в больном организме, проявления болезни и на этом основании принимать рациональные профессиональные решения с целью улучшения качества жизни больного человека (т.е. повышения его социальной и биологической полноценности) — основной компонент понятия «клиническое мышление».

Патофизиология предназначена для формирования научно-обоснованной базы врачебного мышления

[1] Экология (от греч. oikos — дом, жилище, местопребывание + ...логия).

Нозологические уровни диагностики

Пример:

Диагноз: Сахарный диабет II типа, осложненный развитием артериальной гипертезии (2 ст.) и ретинопатией.

↑

Сахарный диабет!!!

↑

Какая нозологическая форма???

↑

Гипергликемическое состояние + Артериальная гипертензия (ТФП) + Ретинопатия (нарушение микроциркуляции)!!!

↑

Какой (какие) общетиповой(ые) ТПП???

- воспаление?
- аллергия?
- гипоксия?
- гипергликемическое состояние?
- лихорадка?
- отек?.....

↑

Болен!!!

Этиологические факторы

Причина

Условия

(А. – факторы, способствующие реализации воздействия причины на организм;

Причина болезни = патогенный фактор («чрезвычайный раздражитель»), который в данных условиях вызывает данное заболевание (т.е. определяет специфические особенности болезни) у данного индивидуума (т.е. реализует свое влияние на организм в зависимости от его реактивности)

Условия

(Б. – факторы, препятствующие реализации воздействия причины на организм;

Предболезнь

Предболезнь — *пограничное (между здоровьем и болезнью) состояние, функциональной основой которого является измененная реактивность организма, характеризующаяся той или иной степенью нарушения процессов его саморегуляции»*

С.М. Поваленко

море «Предболезнь»

Имеются веские основания считать что, с медицинской точки зрения, человеческая популяция, в своем большинстве, находится в состоянии предболезни. Современный медицинский лексикон немыслим без «предболезненных понятий»: стресс, предрак, прединфарктное состояние, преддиабет, прединсультное состояние, аллергологическая/онкологическая настороженность, наследственная предрасположенность и т.п.

Состояния предболезни → **Болезни**

- ✓ Сенсибилизация (антигенная)
- ✓ Стресс, невроз
- ✓ Ожирение
- ✓ Предрак (напр., лейкоплакия)
- ✓ Скрытые рецессивные/подпороговые генетические дефекты

- ✓ Аллергические заболевания
- ✓ Гипертоническая болезнь
- ✓ Язвенная болезнь
- ✓ Инфаркт миокарда
- ✓ Атеросклероз
- ✓ Сахарный диабет
- ✓ Опухолевые заболевания (напр., рак слизистой полости рта, рак желудка)
- ✓ Мультифакториальные (экогенетические) болезни

«Никто из нас не совершенен. Всё больше генетических тестов становится доступно и каждый из нас, в конечном счете, обнаружит у себя мутацию, предрасполагающую к какой-нибудь болезни».

Ф. Коллинз.
Руководитель международного проекта «Геном человека»

Если XX в. был веком сердечно-сосудистых заболеваний, то XXI в., по прогнозам экспертов ВОЗ, станет веком аллергии: ***от «века стрессов» к «веку антигенной сенсибилизированности»***

Болезнь!?

«Здоровье — не все, но все без здоровья — ничто» (Сократ)

Болезнь — это жизнь организма в ненормальных условиях с отклонениями, носящими чисто количественный характер.
Р. Вирхов

Состояние организма с нарушением равновесия жизни составляет болезнь. Всякое нарушение равновесия, не восстановленное приспособляющейся способностью организма, представляется нам в форме болезни.
С. П. Боткин

Болезнь — нарушение равновесия между организмом и окружающей средой.
А. А. Остроумов

Болезнь — стесненная в своей свободе жизнь.
К. Маркс

Болезнь не создает в организме ничего существенно нового.
А. А. Богомолец

Болезнь — это жизнь, форма приспособления организма к условиям существования.
И.В. Давыдовский

Болезнь — это нарушение нормальной жизнедеятельности организма, обусловленное функциональными или (и) морфологическими изменениями. Возникновение болезни связано с воздействием на организм внешней среды (физических, химических, биологических, социальных факторов), с его генетическими дефектами.
Сов. энцикл. словарь, 1990 г.

Болезнь — динамическое состояние организма, возникшее в результате действия на него повреждающих факторов или генетических дефектов, характеризующееся нарушением нормального течения жизненных процессов (жизнедеятельности).
Н. И. Лосев

БОЛЕЗНЬ (morbus) — это

- ✓ **форма измененной жизнедеятельности организма,**
- ✓ **возникающая под воздействием патогенных факторов и/или при реализации генетических дефектов,**
- ✓ **характеризующаяся включением саногенетических (приспособительных, компенсаторно-восстановительных, защитных) механизмов, детерминированным воздействием болезнетворных факторов и вызываемых ими повреждений в организме, проявляющаяся ограничением биологических или/и социальных возможностей человека.**

Возникновение и исходы болезни

Причина болезни всегда конкретна!

Причина болезни

Причина болезни — это патогенный фактор, который:

1. Необходим для возникновения болезни.
2. Определяет специфичность болезни, т.е. особенности ее патогенеза и проявлений.

Данные (определенные) **условия:**

1. **Факторы, способствующие** *реализации действия причины*

Данные (определенные) **условия:**

2. **Факторы, препятствующие** *реализации действия причины*

Каждый организм — это данный организм, т.е. организм, имеющий индивидуальную реактивность.

Реактивность — *это свойство целостного организма дифференцированно (т.е. определенным образом) реагировать на различные воздействия. Это свойство детерминировано генотипом и экологическими факторами.*

Болезнь подобна двуликому Янусу

«...это жизнь, форма приспособления...»

«...это стесненная в своей свободе жизнь»

«Саногенез»

«Патогенез»

Эффективная **реанимация** (reanimatio; re- + лат. animatio — одушевленность, оживление)

Выздоровление (reconvalescentia; re- + лат. convalescentia — выздоровление):
- полное, • частичное

Смерть (mors):
- клиническая
- биологическая

Представления о возникновении болезней («монокаузализм», «кондиционализм»)

«Причина» — одиночный, но достаточный для реализации в болезни патогенный фактор.

Монокаузализм (от греч. monos — один, causa — причина) — одно из первых научных представлений в нозологии, рассматривающее причину в качестве единственного и достаточного для возникновения болезни патогенного фактора.

Монокаузализм (по своей сути — механистическое учение) сыграл положительную роль в изучении этиологии инфекционных болезней.

- Согласно этой концепции — причина конкретна и объективна; ***«данная причина вызывает данную болезнь»***, т.е. определяет ее специфичность.
- Концепция заложила основы ***этиотропного принципа лечения и профилактики заболеваний***.

«Причина» — реализуемое в болезни множество (совокупность) разнообразных (по происхождению и природе), но равнозначных (по патогенности) факторов.

Кондиционализм (от лат. *condicio* — условие) — методологическое течение, заменившее понятие «причина» понятием «комплекс условий» — как случайного (одновременного или последовательного) действия многих факторов (условий), каждый из которых одинаково значим и необходим для возникновения болезни.

Позитивное значение концепции кондиционализма:

- Инициировано внедрение в медицину ***экологического подхода к этиологии и профилактике болезней*** (медицина приобрела понятия: «факторы риска», «факторы антириска», «экологически обусловленные болезни» и др.).
- Признана важная роль реактивности организма в возникновении болезней.

Конституциональная реактивность

Конституциональная реактивность («конституция») — совокупность относительно устойчивых морфологических и функциональных признаков организма человека, обусловленных генотипом, а также длительными, существенными влияниями окружающей среды.

Боярыня Морозова (В.И. Суриков)

Конституция
(критерии различения, маркеры, склонность к заболеваниям)

I. Особенности ВНД

Типы ВНД:
- сангвиник
- холерик
- флегматик
- меланхолик

(по Гиппократу):

- мыслительный
- художественный
- средний

(по И.П. Павлову):

«Не важно, что нам сообщают; важно как мы на это реагируем»
А. Моруа

II. Антропометрические

Типы конституции *(по Черноруцкому)*:
- нормостенический
- астенический → неврозы, язвенная болезнь, туберкулез, гипотоническая болезнь
- гиперстенический → ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь

III. Серологические

Группы крови
- группа крови 0 → нейроциркуляторная дистония, язвенная болезнь…
- группа крови А → атеросклероз, инфаркт миокарда …

Антигены главного комплекса гистосовместимости
- антигены 1 класса Главного Комплекса ГистоСовместимости (ГКГС) → аутоиммунные, аллергические болезни…
- антигены 2 класса ГКГС → сахарный диабет II типа…

Общая этиология. «Фрейдизм»

«...расстройствам эротики должно быть приписано наибольшее значение среди факторов, ведущих к заболеванию, и это так для обоих полов».

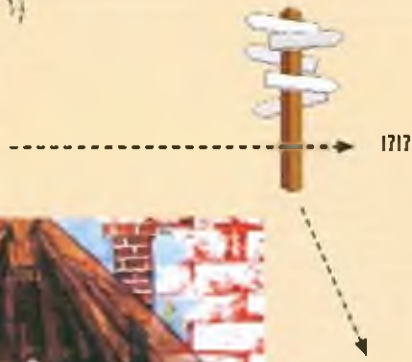
«Другой источник ... (болезней) заключается в конфликтах и расщеплении психического аппарата».

З. Фрейд

Зигмунд Фрейд — выдающийся исследователь психической жизни человека; создатель направления, которое приобрело известность под именем глубинной психологии и психоанализа. На современном этапе учение Фрейда представляет не единую целостную систему, а множество различных научных школ и направлений, имеющих как фанатичных приверженцев, так и страстных противников.

«Мы видим, что люди заболевают, если им нельзя реально удовлетворить свою эротическую потребность вследствие внешних препятствий или вследствие внутреннего недостатка в приспособляемости. Мы видим, что тогда они бегут в болезнь, чтобы с ее помощью найти замещение недостающего удовлетворения».

З. Фрейд



З. Фрейд «Комплексы» (художник Сима Васильева)

Типический (типовой) патологический процесс

На протяжении своего эволюционного развития человечество выработало стандартные (стереотипные) ответы на воздействия самых различных патогенных факторов внешней среды. Эти ответы (реакции и процессы), которых оказалось сравнительно немного («природа не слишком мудрствовала», иначе бы курс патофизиологии не уложился бы в один учебный год!), имели защитно-приспособительный характер и закрепились на генетическом уровне. Следовательно, всякий раз, когда на организм действуют болезнетворные факторы, включаются те или иные (в зависимости от характера раздражителя) запрограммированные защитно-приспособительные реакции и процессы. Отсюда следует, что сущность (патогенетическая основа) любой болезни представляет из-себя совокупность таких, возникающих в разной последовательности и в разных сочетаниях, взаимосвязанных ответов-реакций и процессов, получивших название

«типовые патологические процессы и реакции».

Каждый индивидуум может воспользоваться этим эволюционным приобретением адекватно или неадекватно (прежде всего, по отношению к причине болезни и состоянию своего организма). Неадекватность событий, происходящих в организме больного человека, нуждается в корректировке, т.е. в профессиональных действиях врача.

Средовые факторы

«Думы о типовом патологическом процессе (ТПП)»
(набросок К.П. Брюллова)

«Опять зачет»

ТПП — эволюционно выработанный защитно-приспособительный процесс **(филогенетичность)**, развивающийся стандартно, по общим закономерностям **(монопатогенетичность)** независимо от вызвавших его причин **(полиэтиологичность)**. **ТПП** становится патогенным при его **неадекватности** (количественной и/или качественной) этиологическим факторам и/или текущему состоянию организма.

Патогенез и саногенез

Патогенез — (от греч. pathos — страдание, болезнь): **механизмы** *(специфические и неспецифические)*

развития нарушений *(метаболических, структурных, функциональных)*

на разных уровнях структурно-функциональной организации *(генетическом, молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, системном, межсистемном)* организма, **определяющие сущность возникшей формы патологии** *(реакции, процесса, состояния, болезни)*.

Этиологические факторы заболевания (экзогенные и эндогенные, в т.ч. генетические)

Клинический диагноз

Типы саногенетических реакций

Защитные реакции

Приспособительные реакции

Компенсаторно-восстановительные реакции

Битва греков с амазонками

пассивные

Микеланджело. «Сотворение Адама» (*фрагмент*). Ватикан

Древнеегипетский рельеф

активные

ТПП (лихорадка, воспаление, отек...), поведенческие реакции и др. системные изменения физиологических функций и процессов **при их адекватном течении**

Саногенез (лат. sano — лечить) — динамический **комплекс** защитно-приспособительных **механизмов**, возникающий на стадии предболезни, развивающийся на протяжении всего болезненного процесса и **направленный на восстановление** нарушенной саморегуляции организма.

С.М. Павленко

«Ответ острой фазы»

Болезнетворные факторы

Инфекционные | Неинфекционные

Антигенный материал (экзо- и аутоантигены)

Повреждение тканей → ВОСПАЛЕНИЕ

Системная неспецифическая реакция

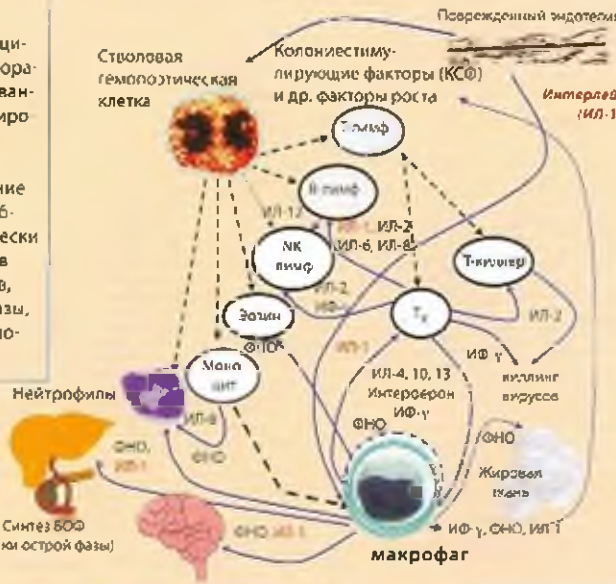
«Ответ острой фазы» (активация цитокиновой системы)

«Стресс-реакция» (активация нейро-эндокринной системы, прежде всего, *системы «гипофиз–надпочечники»*)

Основные механизмы развития «острофазной реакции»:

1. Экспрессия и выделение цитокинов
⇓
2. Взаимодействие цитокинов с рецепторами (преформированными и экспрессированными)
⇓
3. Синтез и выделение клетками разнообразных биологически активных веществ (простагландинов, белков острой фазы, лейкотриенов, биооксидантов…)

Цитокиновая сеть



Основные проявления острофазной реакции (начальные неспецифические признаки различных заболеваний)

- ЛИХОРАДКА
- Общая слабость, вялость разбитость
- Сонливость, заторможенность
- Костно-мышечные [illegible] и головные
- Гипо- и анорексия, явления диспепсии
- Лейкоцитоз
- Активация иммунной системы

Наследственные и врожденные формы патологии. Фенокопии (общая характеристика)

Плод 22 недель: «Нарушен эмбриогенез!!! *Кто виноват?*»

Наследственные формы патологии

Патогенетическая основа наследственных форм патологии — нарушения генетической программы, которые, как правило, передаются из поколения в поколение (от родителей потомкам).

Фенокопии — врожденные болезни, копирующие наследственные болезни.

Врожденные формы патологии

Патогенетическая основа врожденных форм патологии — нарушения эмбриогенеза генетически нормального организма, вызываемые тератогенными факторами. Кроме того, к врожденной патологии относят болезни, передающиеся плоду от матери трансплацентарным путем, а также — возникающие во время родов.

Наследственные болезни впервые могут проявиться в любом периоде жизни (чаще всего, сразу после рождения). Летальные формы могут проявиться у эмбрионов: «50% всех спонтанных абортов связаны с хромосомными аномалиями (известно более 150 таких нозологических форм). В перинатальном периоде примерно у каждого пятого умершего ребенка обнаруживается наследственная патология.

Плод 25 недель: «Неужели мутация!?»

К феномену фенокопирования относят явления сходства конечного действия гена с действием какого-либо тератогенного фактора.

Тератогенные факторы (от греч. teratos — уродство):
- Физические (высокая t°, облучение, мех. травма головного мозга…)
- Химические (наркотики, алкоголь…)
- Биологические (вирусы, бактерии…)
- Авитаминозы • Тяжелая гипоксия …

Формы патологии (примеры)	Основные проявления	Причины развития фенокопии	Тип наследования
Гипотиреоз	Кретинизм Зоб	Дефицит иода	Аутосомно-рецессивный
Катаракта	Помутнение хрусталика	Грипп, краснуха Эндокринопатии	Аутосомно-доминантный
Боковой амиотрофический склероз	Парезы Параличи	Сифилис Полиомиелит Авитаминозы B_1, E	Аутосомно-доминантный
Гаргоилизм	Задержка роста, кифоз, катаракта, глухота, умственное недоразвитие, патология внутренних органов вследствие нарушения обмена мукополисахаридов	Алкоголизм	Рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой
Волчья пасть	Незаращение нёба	Гипоксия Кортизоно-терапия	

Этиологические факторы наследственных форм патологии (мутагены и антимутагены)

Антропогенные средовые мутагенные факторы

Химические мутагенные факторы
(по области применения):

1. Сельскохозяйственные (пестициды, гербициды...)
2. Промышленные (свинец, кадмий, хром, алкилирующие соединения, красители...)
3. Медикаментозные (препараты ртути, иммунодепрессанты, контрацептивные средства; противосудорожные, противоопухолевые, рентгеноконтрастные препараты...)
4. Бытовые (продукты бытовой химии, некоторые косметические средства...)
5. Пищевые (искусственные пищевые добавки — красители, консерванты; продукты, образующиеся в процессе кулинарного приготовления пищи, алкогольные напитки...)

Физические мутагенные факторы

1. Техногенная радиоактивность
2. Электромагнитные воздействия

Социальные психогенные факторы
(хронические стрессы)!?

Естественно-природные мутагенные факторы:

✓ Фоновая естественная радиация
(космические излучения и радионуклиды Земли)

✓ Повышенная естественная радиоактивность, связанная с локальными природно-геологическими аномалиями

✓ Природная очаговая особенность химического состава почвы и воды

Вклад в развитие наследственных форм патологии незначителен

✓ Инфекционные факторы
(вирусы, прионы...)

Мутационное давление средовых факторов

Хромосомы человека (сканирующая электронная микроскопия)

Генофонд — совокупность генов (всех аллелей), которой обладает популяция

Антимутагены — это факторы, способные уменьшать индуцированную (но не спонтанную!) мутабельность, и, тем самым, частично или полностью предотвращать повреждение генетического аппарата.

Механизмы действия антимутагенов различны: от их взаимодействия с мутагенами (нейтрализация активности последних) до уменьшения возникших повреждений ДНК (полное или частичное устранение мутаций и восстановление структуры и свойств ДНК).

Антимутагенные факторы:

1. Витамины (С, А, K_1, фолиевая кислота...)
2. Ферменты (пероксидаза, НАДФ-оксидаза, глутатионпероксидаза, каталаза...).
3. Аминокислоты (аргинин, гистидин, метионин, цистамин...).
4. Медикаменты (сульфаниламиды, препараты фенотиазинового типа, интерферон...).
5. Антиокислители (ионол, соли селена, оксипиридины...).

Клинико-генеалогический метод

Генеалогический метод заключается в составлении родословных, т.е. в прослеживании передачи патологического признака или болезни среди родственников больного в нескольких поколениях.

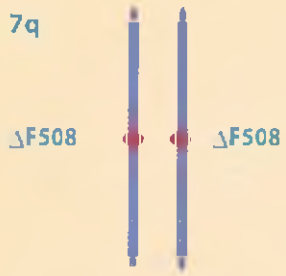
Сбор генеалогической информации о наличии среди родственников пробанда тех или иных заболеваний проводится разными методами: опрос, очное и заочное анкетирование, непосредственное обследование членов семьи. Современное использование метода позволяет прослеживать из поколения в поколение передачу биохимических, иммунологических, электрофизиологических и др. параклинических признаков с применением статистической обработки полученных данных.

Основные типы наследования моногенных болезней:
1. Аутосомно-рецессивный
2. Аутосомно-доминантный
3. Сцепленный с Х-хромосомой:
- рецессивный
- доминантный

Символы для составления родословной:

Виктория (королева Англии второй половины XIX века) была носительницей гена гемофилии. Поскольку никто из её предков или родственников по боковым линиям не болел гемофилией, можно предполагать, что появление дефектного гена было связано с мутацией, которая произошла в Х-хромосоме у одного из ее родителей или у нее самой на ранней стадии эмбриогенеза. У Виктории было 9 детей. Один из ее сыновей, Леопольд, умер от гемофилии в возрасте 31 года. С принца Альберта — мужа королевы Виктории — подозрения снимаются, поскольку он был здоров, а передача гена гемофилии от отца к сыну невозможна. Две дочери Виктории — Алиса и Беатрис — были носительницами гена гемофилии (рецессивный патологический ген находился в гетерозиготном состоянии), поэтому многие из их сыновей оказались больными (дефектный ген у них находился в гемизиготном состоянии). Алиса Гессенская была матерью Александры Федоровны — жены последнего русского царя Николая II. Она также была носительница гена гемофилии, которую унаследовал царевич Алексей. Носительницы гена гемофилии, возможно, были среди четырех дочерей последнего русского монарха.

Муковисцидоз

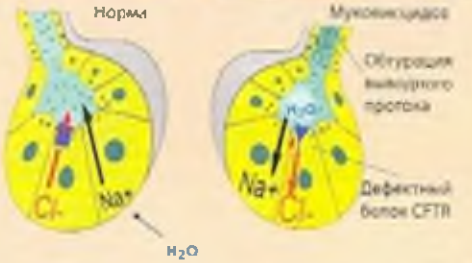


Муковисцидоз (от лат. *mucus* — слизь, *viscidus* — вязкий) или кистозный фиброз поджелудочной железы (англ. *cystic fibrosis*) — самое распространенное среди европейцев (частота ~1:2500 новорожденных), тяжелое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся системной дисфункцией экзокринных желез, обусловленной затруднением выделения секрета с последующим разрастанием соединительной ткани преимущественно в поджелудочной железе и легких, и образованием в этих органах кист (*cysta*; греч. *kystis* — пузырь), заполненных вязким секретом.

1 — печень;
2 — головка pancreas;
3 — тело pancreas;
4 — вирсунгов проток;
5 — хвост pancreas;
6 — верхняя брыжеечная вена;
7 — нижняя полая вена;
8 — аорта;
9 — позвоночник;
10 — желчный пузырь →

Причина муковисцидоза — ***мутации гена CFTR*** *(длинного плеча q, 7-й хромосомы области 31–**7q31**).*

Известно более 900 таких мутаций; наиболее частая (~70%) — делеция трех нуклеотидов (ΔF508). Мутация ведет к элиминации фенилаланина из 508 позиции трансмембранного белка CFTR, обеспечивающего перемещение ионов хлора.



Патогенез

Дефект CFTR → Задержка выделения Cl^- из железистых клеток → ⇧ Поступление Na^+ (и H_2O) из протоков желез (кроме потовых) → ⇧ Вязкость секрета
↓
Изменение эффектов цАМФ → Синтез муцина повышенной вязкости → Обтурация протоков вязким секретом → ⇩ Отток секрета → Кистозно фиброзное перерождение желез

NB! В выводных протоках потовых желез белок CFTR обеспечивает реабсорбцию Cl^- и Na^+

Симптомы муковисцидоза обусловлены:

- Закупоркой бронхиол секретом.
- Экзокринной функции pancreas.
- Нарушением проходимости кишечника (закупорка густым меконием — «мекониальный илеус» у новорожденных).
- Дегидратацией организма.
- Закупоркой желчевыводящих путей густой желчью.

Для диагностики муковисцидоза большое значение имеет рентгеноскопия легких.

Типичны:
- «бочкообразная» грудная клетка,
- бронхоэктазы,
- ателектазы,
- признаки бронхита, пневмонии и т.д.

→ Наиболее достоверный тест для диагностики муковисцидоза: ***определение [Cl⁻] в поте.***

В норме [Cl⁻] в поте ~ 20—0 ммоль/л. Диагноз муковисцидоз: у детей, если [Cl⁻] > 60 ммоль/л; у взрослых, если [Cl⁻] > 90 ммоль/л.

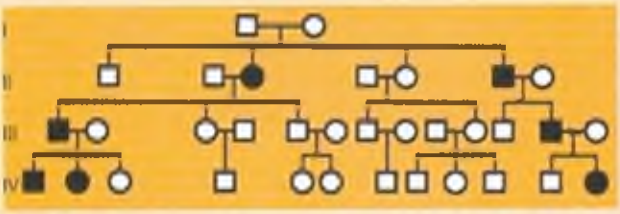
Аутосомно-доминантный тип наследования

Арахнодактилия

Брахидактилия

Полидактилия

Родословная семьи с синдактилией



Синдактилия

Анализ родословной. Аномалия наблюдается в каждом поколении. От браков, где у одного из супругов пальцы сращены, а у другого — нормальные, рождаются дети с аномалией. Это один из признаков доминантного наследования. Второй признак, подтверждающий доминантность гена, состоит в том, что от браков, в которых оба родителя здоровы (один брак во II поколении, четыре брака в III поколении), детей с синдактилией нет. Аномалия в одинаковой степени имеется и у мужчин, и у женщин. Отмеченные признаки характерны лишь для случаев «классического» аутосомно-доминантного типа наследования.

Полидактилия

Х-сцепленный тип наследования

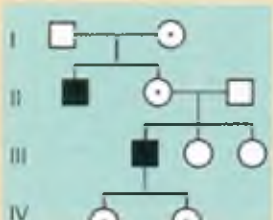
Главной особенностью Х-сцепленного типа наследования является отсутствие передачи соответствующего гена от отца сыну, т.к. мужчины гемизиготны по Х-хромосоме и передают ее только дочерям.

Особенности Х сцепленного рецессивного наследования:

- Заболевания возникают преимущественно у лиц мужского пола.
- Сын никогда не наследует болезни отца.
- Если пробанд женщина (больна фенотипически), ее отец обязательно болен, а также больны все ее сыновья.
- От брака больного мужчины и здоровой женщины все дети будут здоровы, но у дочерей могут быть больные сыновья.
- При браке здорового мужчины и гетерозиготной (по патологическому гену) женщины вероятность рождения больного ребенка = 50% для ♂ и 0% для ♀.

Х-сцепленные рецессивные формы патологии: дальтонизм, гемералопия («куриная слепота»), гемофилия А и В, миодистрофия Дюшенна...

Родословная семьи с Х-сцепленной рецессивной болезнью



Болезнь Дюшенна (син. подострый передний полиомиелит) характеризуется развитием атрофических параличей, обусловленных вначале поражением спинного мозга, а затем бульбарных и др. отделов ствола головного мозга. Атрофический процесс может начинаться с мышц верхних конечностей, а затем распространяться на все другие скелетные мышцы. Из-за слабости мышц ног, обычно в области бедер, больным сложно ходить, трудно подняться после падения. При тяжелой форме может быть повреждение сердечной мышцы.

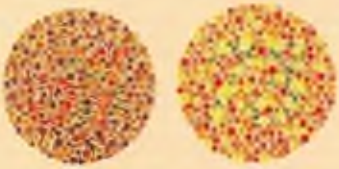


Таблица для определения цветоощущения

Дальтонизм — расстройство цветового зрения.
(Нормальное цветовое зрение — трихромазийное: рецепторы сетчатки реагируют на 3 основных цвета: красный, синий и зеленый).
Выделяют три вида наследственного дальтонизма:

1. Аномальная трихромазия (ослабление восприятия всех цветов).
2. Дихромазия (отсутствие восприятия одного из основных цветов).
3. Монохромазия (сохранение лишь черно-белого восприятия).

Данные ВОЗ: частота дальтонизма у ♂ ~8%, у ♀ ~1,5%.

Х-сцепленные доминантные формы патологии:
фосфат-диабет,
коричневая окраска эмали зубов,
катаракта....

Особенности Х-сцепленного доминантного наследования:

- У больного отца все дочери больны, а все сыновья здоровы.
- Заболевание прослеживается в каждом поколении.
- У больной матери вероятность рождения больного ребенка равна 50% независимо от его пола.

Родословная семьи с коричневой окраской эмали зубов

Анализ родословной:
Дети с коричневой окраской зубов рождаются от браков, в которых один из родителей болен, а другой здоров. В случае, если оба родителя имеют нормальную окраску зубов, дети не имеют этой аномалии (2 семьи из IV поколения). В этом поколении обращает на себя внимание то, что из 12 сибсов 4 (все мужчины) имеют нормальную, а 8 (все женщины) — коричневую окраску. Почему дефектный ген унаследовали только женщины? Очевидно, что он находится в Х-хромосоме. Только в этом случае данный ген мог оказаться у сыновей, но обязательно должен был попасть к дочерям и проявиться сенотипически. Следовательно, это Х-сцепленное доминантное наследование.

Близнецовый метод

Однояйцовые, или монозиготные (**MZ**), близнецы развиваются из одного оплодотворенного яйца (одной зиготы).

Партнеры монозиготной пары **имеют полностью идентичные генотипы.**

Разнояйцовые, или дизиготные (**ДZ**), близнецы развиваются из одновременно оплодотворенных двумя спермиями двух яйцеклеток.

Партнеры дизиготной пары **генотипически различны.**

Сущность метода — сравнение внутрипарного сходства в популяционных выборках моно- и дизиготных близнецов, позволяющее с помощью специальных формул оценивать относительную роль наследственности и факторов среды в развитии исследуемых признаков, в т. ч. болезней.

Формула Хольцингера

$$H = \frac{C_{MZ} - C_{DZ}}{100 - C_{DZ}} \times 100\,\%; \qquad E = 100 - H\,(\%),$$ где

H — коэффициент наследуемости;
E — влияние среды;
C_{MZ} — процент конкордантности в группе MZ;
C_{DZ} — процент конкордантности в группе ДZ.

Конкордантность (лат. concordans — согласующийся) в генетике — сходство близнецов по анализируемому признаку.

Высокая конкордантность болезни у **MZ**, живущих в разных, резко контрастирующих условиях, или низкая конкордантность — у **ДZ**, живущих в одинаковых условиях, свидетельствуют о наследственном характере данного заболевания.

- Сахарный диабет: $C_{MZ} = 65$, $C_{DZ} = 18$;
- Туберкулез: $C_{MZ} = 67$, $C_{DZ} = 23$;
- Эпилепсия: $C_{MZ} = 67$, $C_{DZ} = 3$
- Коклюш: $C_{MZ} = 97$, $C_{DZ} = 94$

Популяционно-статистический метод

Метод позволяет изучать генетическую структуру человеческих популяций, их генофонд, условия и закономерности дрейфа отдельных генов или хромосомных аномалий. Основа метода — **математический анализ.**

Закон Харди—Вайнберга

Генотипический состав популяции:

$$p^2AA + 2pq\,Aa + q^2aa = 1\ (100\%),$$

где:

p — частота доминантного аллеля A;

q — частота рецессивного аллеля a.

Популяция — это самостоятельная, относительно обособленная часть населения, исторически сложившаяся на определенной территории и самовоспроизводящаяся в границах своего ареала; рассматривается как элементарная частица процесса эволюции, способная реагировать на изменения среды перестройкой своего генофонда.

Условия наиболее корректного использования закона Харди–Вайнберга:

1. Достаточно большая, репрезентативная выборка популяции.
2. Преобладание в популяции панмиксий (т.е. «случайных», без подбора партнера по генотипу, вступлений в брак).
3. Отсутствие мутационного давления (т.е. притока аллелей, обусловленных мутагенными факторами).

Пример:

В городе Д. с населением 1 000 000 человек обнаружена амавротическая идиотия (снижение зрения в сочетании с деградацией интеллекта) у 200 человек /рецессивный патологический ген болезни находится в гомозиготном состоянии — *aa*/.

Вопрос: Какова генотипическая структура популяции города Д?

Решение:

1) $q^2 = 200/1\,000\,000 = 0{,}0002$;

2) $q = \sqrt{q^2} = \sqrt{0{,}0002} = 0{,}01$; т.к. всегда $qa + pA = 1$, то:

3) $pA = 1 - qa = 0{,}99$.

Ответ:

Популяция города Д., в целом, состоит из людей, имеющих следующие частоты генотипов:

- *AA* (гено- и фенотипически здоровые) = $p^2 = 0{,}99^2 = 0{,}98$, т.е. 98%;
- *Aa* (гетерозиготные носители) = $2\,pq = 2 \times 0{,}99 \times 0{,}01 = 0{,}0198$, т.е. 1,98%;
- *aa* (гено- и фенотипически больные) = $q^2 = 0{,}0002$, т.е. 0,02%.

Таким образом, закон **Харди–Вайнберга** позволил установить частоты доминантных гомозигот *AA* и гетерозигот *Aa*, хотя фенотипически они неразличимы.

Скринирование как метод выявления наследственных форм патологии

Скринирование (от англ. screen — решето) — метод массового обследования («просеивания») населения с помощью простых диагностических (как правило, биохимических) тестов с целью выявления наследственных расстройств метаболизма.

Некоторые наследственные нарушения обмена веществ, **манифестирующиеся**

в первые недели жизни симптомами, сходными с клинической картиной сепсиса	в первые месяцы жизни задержкой психического развития, неврологическими симптомами	на первом году жизни гепато-спленo- или гепатоспленомегалией	в раннем детском возрасте симптомами нейролитиаза	в раннем детском возрасте скелетными деформациями	умственной отсталостью после нескольких лет нормального развития
• Фруктоземия • Галактоземия • Гипераммиаемия • β-аланинемия • Муковисцидоз	• Мукополидоз типа II • Маннозидоз • Генерализованный гликогеноз • Фенилпировиноградная олигофрения	• Болезнь Херса (гликогеноз VI типа) • Болезнь Гирке (гликогеноз I типа)	• Цистинурия • Первичная гипероксалурия	• Рахит (витамин Д-зависимый) • Рахит (витамин Д-независимый)	• Болезнь Гоше тип III • Метахроматическая лейкодистрофия

Частота генных болезней:
высокая — 1 на 10000 человек
средняя — 1 на 10000–40000 человек
низкая — 1 на > 40000 человек

Мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлера) — рецессивная, сцепленная с Х-хромосомой форма патологии, в основе которой — ферментативный дефицит расщепления гликозаминогликанов /ГлАмГ/ (нерасщепленные ГлАмГ накапливаются в различных органах и тканях). Диагноз основан на идентификации выделяющихся с мочой ГлАмГ. Основные проявления: черепно-мозговые аномалии, деформация позвоночника и грудной клетки, умственная отсталость, гепатоспленомегалия, поражения сердца, отставание в росте, помутнение хрусталика.

Дерматоглифический метод

Самый первый отпечаток пальца вместо подписи — первый шаг метода

Дерматоглифика (от греч. derma — кожа, glypho — гравирую, вырезаю) — изучение деталей рельефа кожи ладоней и стоп.

Метод применяется для диагностики хромосомных и ряда моногенных заболеваний.

Анализу подвергаются:

1. Анатомические особенности дермы (состояние потовых пор и эпидермальных гребешков).
2. Сгибательные складки пальцев, ладоней и стоп.
3. Собственно дерматоглифические признаки, т.е. узоры дермы (дуги, петли, завитки).

Складки

Положение трирадиуса в норме и при болезни Дауна

Единственная **сгибательная складка** ладони («обезьянья складка») — SC (Simian crease) классическая (A) и ее варианты (B–G)

5 дуг | Дуги (Arches) | 3 дуги

Наличие 5 и более дуг — диагностический признак синдрома XXY, триплоидии X, трисомии 18, псевдогипопаратиреоидизма, ломкой X-хромосомы и др.

Диссоциация эпидермальных гребешков (гребешки прерываются в виде коротких, деформированных сегментов, хаотично образующих узорные поля, вместо плавного хода более или менее параллельных линий нормальных узоров).
Встречается при альбинизме, семейной амавротической идиотии, хромосомных болезнях — трисомии 13, 18, 21 и т.д.

Цитогенетический и молекулярно-цитогенетический методы

1. Исследование кариотипа
(т. е. количества и структуры хромосом)

Хромосомный набор здоровой женщины (Денверская классификация)

половые Х-хромосомы

портрет хромосомы

Количество Х-хромосом = Количество телец Барра – 1

Ядро эпителиальной клетки слизистой полости рта (*буккальный тест*)

Половой хроматин (тельце Барра) *(указан стрелками)*

2. Полимеразная цепная реакция

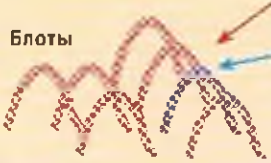
«Интерфазная» клетка больного

Блоттинг: рестрикционные эндонуклеазы

ДНК полимеразы

Праймеры — (искусственно синтезированные участки ДНК) — «**зонды**» для выявления последовательностей ДНК, характерных для диагностируемых форм патологии

Блоты



Амплификация копий ДНК

Генетические «портреты»

«Зонды»:
- радиоактивные цепочки ДНК для выявления минисателлитных (гипервариабельных) последовательностей ДНК = *(проба Джеффриса)*

«Зонды»:
- флюоресцирующие последовательности (цепочки) ДНК – *(Метод флюоресцентной гибридизации in situ (FISH))*

Выделение ДНК из клетки

↓

Фрагментация ДНК с помощью рестриктаз

↓

Электрофоретическое разделение фрагментов ДНК и их исследование методом гибридизации с «зондами»

Генные «портреты»:

сердца, →

печени, →

желудка, →

щитовидной железы одного и того же человека. →

(все «портреты» совершенно одинаковы!)

«Портрет» хромосомы Y

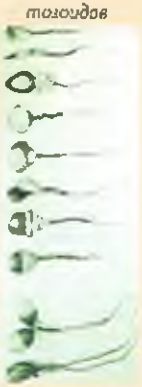
Ген, определяющий пол (SRY — sex determining region)

Локус — «фактор азоспермии» (AZP)

Генетически обусловленное мужское бесплодие (нарушение сперматогенеза) связано с мутацией в локусе AZP.

Аномалии X- и Y-хромосом (гоносом) составляют около 2/3 всех хромосомных нарушений. Частота синдромов, связанных с аномалиями гоносом — 4,6 на 1000 новорожденных

Патологические формы сперматозоидов



Проба Джеффриса и FISH-анализ являются ведущими методами:
- изучения генофонда популяций, изолятов;
- генной идентификации личностей;
- установления генного родства людей;
- выявления генных мутаций и хромосомных аберраций.

(Медико-генетический научный центр РАМН, М.)

Хромосомные болезни (общие сведения)

Хромосомные аномалии наблюдаются примерно в 1% случаев на 180 живорожденных. Они возникают как в аутосомах, так и в гоносомах.

Формула кариотипа

1. Вначале указывается общее число хромосом — 46, 47…
2. Далее указывается состав половых хромосом — XX, XY, XXY.
3. Добавочная аутосома — «+» (например, 47, XX, 21+ — трисомия по 21 паре).
   Утрата целой аутосомы — «–» (например, 45, XX, 21– — моносомия по 21 паре).
4. Короткое плечо хромосомы — «p» (например, 46, XX, 5p — делеция короткого плеча хромосомы 5), длинное плечо хромосомы — «q».
5. Районы и сегменты плеча нумеруются арабскими цифрами от центромеры к теломере (например, символ 1p22 — это второй сегмент в районе 2-го короткого плеча аутосомы 1).
6. Транслокация — «t» с расшифровкой в скобках (например, 45, XX, t(14, 21) — транслокация с 14 на 21).

Аутосомные хромосомные болезни (примеры):

- **1q4 Monosomy**: микроцефалия, брахицефалия, умственная отсталость, гипоспадия, крипторхизм, эпикант, пороки сердца;
- **4p Monosomy (синдром Вольфа)**: низкий вес при рождении (<2000 г), микроцефалия, долихоцефалия, короткие руки, гипоспадия, крипторхизм, задержка психомоторного развития, тетрада Фалло и др. пороки сердца;
- **5p**: брахидактилия, синдактилия, дисплазия тимуса, сложные пороки сердца;
- **10q2 Trisomy**: тяжелое отставание в умственном и физическом развитии, аномалии почек, пороки сердца;
- **12q**: расщепление губы и нёба, дефект межжелудочковой перегородки.

Большинство хромосомных болезней, обусловленных анеуплоидиями, не передаются из поколения в поколение.

Структурные перестройки (инверсии, транслокации и др.), как правило, передаются с дополнительными перекомбинациями, которых не было у родителей.

Хромосомные болезни характеризуются множественными поражениями без определенного патогенетического звена.

Клинические проявления хромосомных болезней варьируют от незначительных аномалий до множественных пороков, несовместимых с жизнью.

Предрасполагающим фактором возникновения анеуплоидий является возраст матери старше 35 лет.

Примерно ⅓ аномалий связана с изменением числа хромосом, 35% составляют хромосомные аберрации. Изменения числа половых хромосом составляют ~35% в общей структуре хромосомных анеуплоидий.

Хромосомные болезни, сцепленные с полом:
Синдром Шерешевского–Тернера 45, X; Синдром Клайнфельтера 47, XXY; Синдром трисомии X; 49, XXXXY; 49, XXXXX; XYY и др.

Синдромы орофациальных расщелин

Известно более 150 таких синдромов. Они возникают при аномалиях ~ 50% хромосом: №1; 3; 4; 5; 7; 10; 11; 13; 14; 18; 21 и половой X хромосомы.

Синдромы расщелин губы и/или нёба занимают 2-е место среди всех пороков развития.

Среди синдромов имеются моногенные, мультифакториальные и **хромосомные формы** патологии.

Хромосомные болезни, сцепленные с Х-хромосомой

Синдром трисомии-Х

Кариотип XXX
встречается с частотой
≈ 1–1,4 на 1000 ♀

2 тельца Барра в ядре эпителия слизистой рта (буккальная проба)

Основные проявления:
- недоразвитие яичников;
- гипоплазия матки;
- вторичная аменорея;
- бесплодие;
- преждевременный климакс;
- снижение интеллекта;
- наклонность к шизофрении.

Больная 10 лет с XXX-комплексом половых хромосом

Синдром Клайнфельтера (больному 10 лет)

Синдром трисомии-Х (вверху — аномалии костного скелета лица, явных хрусталика; внизу — низкий рост, кифоз грудного отдела позвоночника)

Генетическая особенность синдрома Клайнфельтера: разнообразие цитогенетических вариантов и их сочетаний (мозаицизм). Возможные кариотипы: 47, XXY; 48, XXXY; 49, XXXXY; 47, XYY; 48, XYYY; 49, XXYY; 49, XXXYY.
Наиболее частый вариант — 47, XXY: (2–2,5 случая на 1000 новорожденных мальчиков)

Основные проявления: высокий рост, непропорционально длинные конечности, habitus женского типа, евнухоидизм, гипоплазия яичек, нарушение сперматогенеза, бесплодие, гинекомастия, склонность к ожирению; начиная с периода полового созревания — увеличение титра гонадотропинов в моче, выделение 17-кетостероидов с мочой — на нижней границе нормы; разнообразные нарушения психики (апатия, безынициативность, нередко — умственная отсталость).

Синдром Шерешевского–Тернера (синдром ХО)

Моносомия по хромосоме Х
встречается – в 1% всех зачатий
(среди спонтанных абортов — в 18,5%).

Основные проявления:

- **Низкий рост** (у детей — задержка окостенения скелета, нарушение слияния эпифизов с метафизами), возможно развитие кифоза, сколиоза, слияние или укорочение тел позвонков. Уровень гормона роста в крови нормален или даже увеличен.
- **Половой инфантилизм** (дисгенезия гонад; первичная аменорея; недоразвитие вторичных половых признаков из-за резкого снижения уровня эстрогенов в организме).
- **Бесплодие**
- Умственная отсталость (не часто!).
- Больные выглядят старше своего возраста.
- Крыловидная кожная складка на шее (не всегда!).
- Деформированные ушные раковины.
- Множественные родимые пятна на коже.

Больная 23 лет. Рост 140 см; преобладание нижней половины тела над верхней (евнухоидный признак), короткая с широким основанием шея («шея сфинкса»), грудные железы отсутствуют, расстояние между грудными сосками увеличено

Короткая шея; выраженная крыловидная шейная складка; деформированные, низко расположенные уши

Низкое расположение линии роста волос («волосатая шея»)

Аномалия кистей (здесь — искривление пятых пальцев)

Аномалия стопы («пальцы-запятые»)

Решающее значение для диагностики синдрома Шерешевского–Тернера имеет цитологическое исследование: определение полового хроматина (отсутствие тельца Барра) и кариотипа (отсутствие одной Х-хромосомы).

Возраст матери при рождении больного ребенка, в отличие от синдрома Дауна, не определяет риск развития синдрома Шерешевского–Тернера!

Единственная половая Х-хромосома при синдроме Шерешевского–Тернера

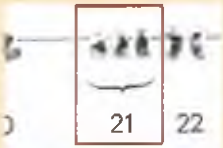
Болезнь Дауна

Больная 14 лет

Болезнь Дауна — *хромосомная форма патологии; встречается с частотой 1:700–1:800.*

Больной 9 лет

XY



Трисомный вариант (~95% всех больных)

Транслокационный вариант (~4%)

Мозаичный вариант (~1%) = нормальное количество клеток/трисомные клетки (чем меньше это соотношение, тем более выражен синдром Дауна)

Короткие пальцы, искривленный мизинец при болезни Дауна

Поперечная («обезьянья») складка

Основные проявления синдрома Дауна

Отставание в физическом развитии, низкий рост

«Диагноз на лице»:
- небольшая голова со скошенным затылком
- косые глазные щели
- эпикант
- маленькие деформированные уши
- полуоткрытый рот с выступающей нижней челюстью

Разнообразные пороки развития
- пороки сердца (часто!)
- дефекты желудочно кишечного тракта
- пороки развития почек и мочевых путей

Отставание в психическом развитии, слабоумие

Склонность к инфекционным и опухолевым заболеваниям

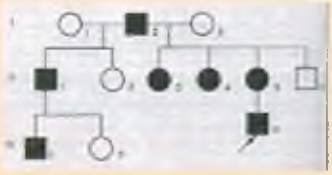
Возраст роженицы (лет):	Риск синдрома Дауна у ребенка:
до 20	1/2325
25–29	1/1204
35–39	1/285
40–44	1/100
45 и >	1/45

NB! Примерно 20% случаев синдрома Дауна связано со старением сперматозоидов отца больного

Эпикантус (от эпи- + греч. kanthos — угол глазной щели) — вертикальная кожная складка, прикрывающая медиальный угол глазной щели

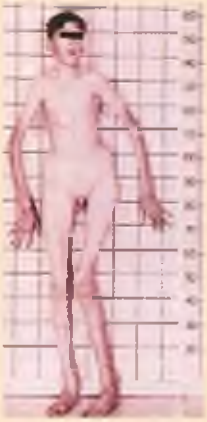
(фото по R. Witkowski, O. Procop, E. Ulrich)

Аутосомно-доминантные формы патологии



Родословная семьи с синдромом Марфана (вариант)

Синдром Марфана
(Marfan-syndrom)



Характеризуется накоплением в организме свободных или слабо связанных с белками кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов) типа хондроитинсерной и гиалуроновой кислот, отражающим нарушение метаболических процессов в эластических и коллагеновых волокнах.

Основные проявления

- Нарушения костно-суставной системы (астеническое телосложение, аномально высокий рост, сколиоз, деформация грудины, арахнодактилия, разболтанность суставов)
- Патология сердечно-сосудистой системы (расширение аорты и границ сердца, акроцианоз)
- Нарушение зрения (двусторонний вывих хрусталика)

Синдром Эльерса–Данло — это гетерогенная группа наследственных заболеваний соединительной ткани (коллагенопатий), общими клиническими признаками которых являются:

1. Гипермобильность (разболтанность, привычные вывихи) суставов.
2. Гиперрастяжимость кожи.
3. Хрупкость тканей (повышенная ранимость кожи и сосудов).

Синдром Эльерса–Данло
(Ehlers–Danlos syndrom)

Патогенетическую основу синдрома составляют различные дефекты коллагеновых белков (на сегодняшний день известно свыше 20 типов таких белков) в разных тканях и органах (коже, связках, сосудах, внутренних органах и т.д.), обуславливающие изменения опорно-механических свойств соединительной ткани.

Синдром, возможно, является *самым распространенным наследственным заболеванием соединительной ткани* (частота — не менее 1:5000)

(фото по V.A. McKusick)

Биологическое моделирование наследственных заболеваний. Таргетинг

Известен ряд природных генетических болезней животных аналогичных заболеваниям человека: гемофилия у собак, атеросклероз у свиней. Изучение таких болезней весьма плодотворно для медицинской генетики; однако их обнаружение — дело весьма не простое. Поэтому, проводятся исследования по моделированию наследственных заболеваний человека у экспериментальных животных. Основу таких работ составляет таргетинг. С помощью этого метода удалось вывести животных с самыми различными генными и хромосомными болезнями.

Таргетинг (от англ. target — цель, «стрельба по мишеням») — это целенаправленное изменение определенных генов за счет гомологичной рекомбинации последовательностей, находящихся в хромосоме, с искусственно введенными в клетку последовательностями ДНК.

Схема получения трансгенных животных

Таргетинг среди млекопитающих осуществлен в настоящее время только у мышей. Животного с геномом, измененным путем парасексуальных операций, называют *трансгенным*.

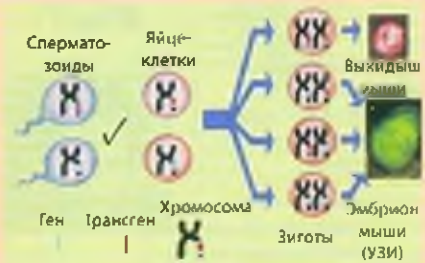
Все эти мыши «награждены» трансгеном ⇨

Трансгеноз (перенос генов из одного организма в другой) позволяет:

1. Выключать («нокаутировать») обе аллели какого-либо гена с целью выяснения его роли в организме (метод потери функции [англ. loss of function]).
2. Вводить функционирующий ген, кодирующий синтез необычного для организма продукта (метод приобретения функции [англ. gain of function]). При этом возможно получить ответы на разные вопросы медицинской генетики: «Что произойдет в организме, если нормальный ген лишится нормальной регуляции?»; «Что произойдет, если ген изменит свою структуру, т.е. мутирует, но останется под нормальным контролем?» и т.д.

NB! *Разрабатывать принципиально новые методы профилактики и лечения болезней!*

Схема действия трансгена



Модели болезней человека (примеры):

- Мыши с нокаутированным apo-E геном воспроизводят признаки гиперлипопротеинемии III типа: высокий уровень холестерина и триглицеридов в плазме, атеросклеротическое повреждение артерий в трехмесячном возрасте и т.д.
- Мыши с нокаутированным геном бета-глобина манифестируют признаки бета-талассемии (широко распространенная форма анемии).
- Инактивация гена, кодирующего синтез «белка хантингтона», вызывает у мышей признаки болезни Хантингтона.

Общая патофизиология клетки

Повреждение клетки — ЭТО генетически детерминированные или приобретенные ИЗМЕНЕНИЯ *метаболизма, физико-химических параметров, конформации макромолекул, структуры клетки,* ведущие к нарушению ее жизнедеятельности.

Этиологические факторы

Физические воздействия:

- механические;
- температурные;
- лучевые;
- электрические;
- электромагнитные;
- осмотические...

Химические факторы:

- производственные вещества;
- пестициды, гербициды;
- кислоты, щелочи;
- лекарственные препараты...

Клетки в поле разнообразных воздействий

Биологические факторы:

- вирусы;
- бактерии;
- простейшие одноклеточные;
- прионы;
- инфекционные экзо- и эндотоксины;
- биологически активные вещества организма человека.

Условные (в т.ч. психогенные) раздражители

Этиологические факторы могут реализовать свое патогенное влияние на клетку прямым путем или опосредованно: через нервную систему, изменения кровоснабжения клетки, биологически активные вещества, отклонения pH среды и других физико-химических параметров...

Виды повреждения клеток

Первичные (наследственные)	*Вторичные* (приобретенные)
Специфические (только при данных воздействиях)	*Неспецифические* (при различных воздействиях)
Тотально-клеточные	*Парциальные* (отдельных структур)
Обратимые (отек клетки, набухание митохондрий...)	*Необратимые* (фрагментация, некроз, апоптоз)

Оценку таких изменений (их патогенетическое (–) и/или саногенетическое (+) значение) для жизнедеятельности организма больного, в конечном итоге, осуществляет врач в зависимости от конкретных обстоятельств развития болезни: этиологических факторов, реактивности организма, а также — масштабности повреждений клеток, выполняемой ими функции и т.д.

Примеры *противоречивости внутриклеточных изменений, характеризующих повреждение клетки:*

- ✓ В условиях гипоксии переход на анаэробный гликолиз (энергодефицит), с одной стороны, приводит к снижению функциональной активности (–), а с другой — обуславливает возможность более продолжительного сохранения структурной целостности клетки (+).
- ✓ В условиях патогенного воздействия ксенобиотиков активация процессов перекисного окисления липидов, с одной стороны, способствует их обезвреживанию (+), а с другой — может вызывать повреждение собственных мембран (–).
- ✓ Активация лизосомальных ферментов при воздействиях повреждающих факторов, с одной стороны, может способствовать их инактивации (+), а с другой — вызывать аутокаталитические процессы (–).
- ✓ Набухание митохондрий, с одной стороны, приводит к увеличению теплообразования и активации ферментов (+), а с другой — к уменьшению образования макроэргов (–)...

Общетиповая реакция клетки на повреждающие воздействия

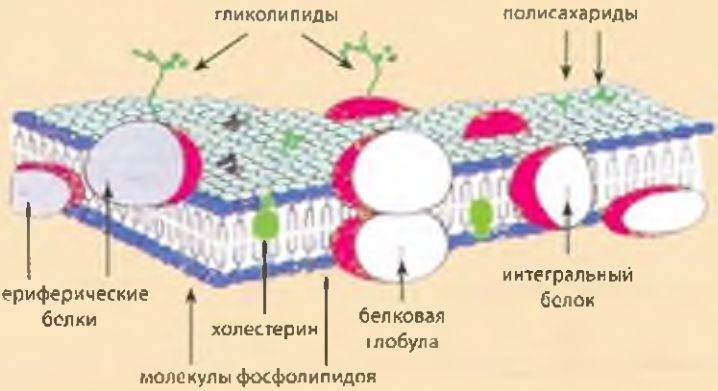
«Вся патология — есть патология клетки...»
Р. Вирхов

Их — 6!!! общетиповых механизмов реагирования клеток на различные воздействия:

- Каждый из них в отдельности «противоречив» для жизнедеятельности клетки (т.е. одновременно может иметь патогенетическое и саногенетическое значение — при различных критериях оценки).
- Все они взаимосвязаны (формируют так наз. «*circulus vitiosus*» — порочный круг в клеточной патологии).
- Вхождение в порочный круг — это и есть общая неспецифическая реакция клетки на патогенные воздействия!!! (в отличие от 5 и 6, 1, 2, 3 и 4 механизмы всегда патогенетически значимы).
- Попадание в порочный круг возможно через любой из 6 «входов».
- Патогенетическая терапия (на клеточном уровне!) самых разнообразных болезней заключается в прерывании общетипового порочного круга.

Основные механизмы повреждения клетки

Модель клеточной мембраны

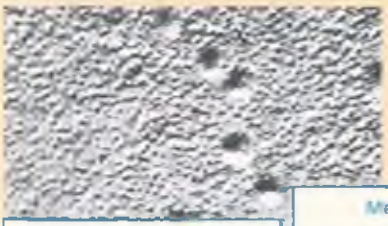


Механизмы активации аутокаталитических процессов (дестабилизации лизосом):
- ⇧ Проницаемость мембран.
- Энергодефицит.

Механизмы прямого повреждения мембран:
1. Активация перекисного окисления липидов.
2. Активация эндогенных фосфолипаз.
3. Растяжение (осмотическое) мембран.
4. Адсорбция на мембранах поликатионов и амфифильных соединений.

Механизмы развития ионного дисбаланса:
- Нарушение проницаемости мембран.
- Развитие энергодефицита.
- Нарушение метаболизма (⇧ ⇧ распад гликогена, ⇧ ⇧ катаболизм белка, расстройства кислотно-основаниевого равновесия…).

Так выглядит поверхность клетки, «атакованной» фактором роста (Ин-т цитологии АН РФ)



А так выглядит лунная поверхность (Крымская астрофизическая обсерватория)

Механизмы нарушения рецепции:
- ⇧ ⇩ Синтез/разрушение рецепторов.
- Изменения свойств рецепторов (конформация, блок лигандами, нарушения среды — ионный дисбаланс, ⇧ ⇩ pH).
- Пострецепторные изменения (⇩ внутриклеточная передача рецепторного сигнала).

Механизмы развития энергодефицита:
- Снижение транспорта O_2 и субстратов окисления через цитолемму.
- Нарушение депонирования субстратов окисления и их мобилизации.
- Уменьшение процессов окисления.
- Разобщение процессов окисления.
- Нарушение транспорта макроэргов.
- Снижение утилизации макроэргов.

Механизмы нарушения генома:
- Мутации.
- Внедрение чужеродной генетической информации.
- Эпигеномный механизм (⇧ ⇩ активность нормальных генов).

Перекисное (свободно-радикальное) окисление липидов

Пути использования кислорода:

O_2

O_2 O_2

Оксидазный = O_2 + 4e

АТФ АТФ АТФ → H_2O

Активные формы кислорода

Оксигеназный = O_2 – 1ē; O_2 – 2ē; O_2 + 3ē

Акцепторы электронов (витамин К, токоферол)
Акцепторы O_2 (метионин)

Источники электронов: гидрохиноны, тиолы, флавины, катехоламины, ксантин…

Ферменты образования активных форм O_2: НАДФ оксидазы, ксантиноксидаза, Р450, альдегидоксидаза…

O_2

супероксидный анион радикал

+ 2ē

Супероксиддисмутаза — ингибитор O_2

H_2O_2

перекись водорода

Каталаза, пероксидаза — инактиваторы H_2O_2

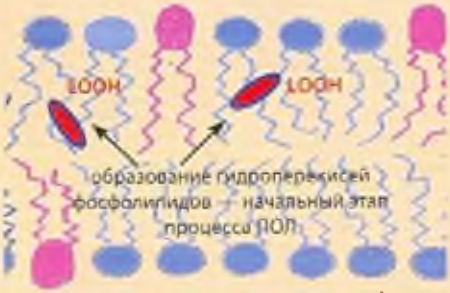
+ 3ē

Эндогенные ловушки OH (алифатические спирты, токоферол, стероидные гормоны, витамин С)

OH

гидроксильный радикал

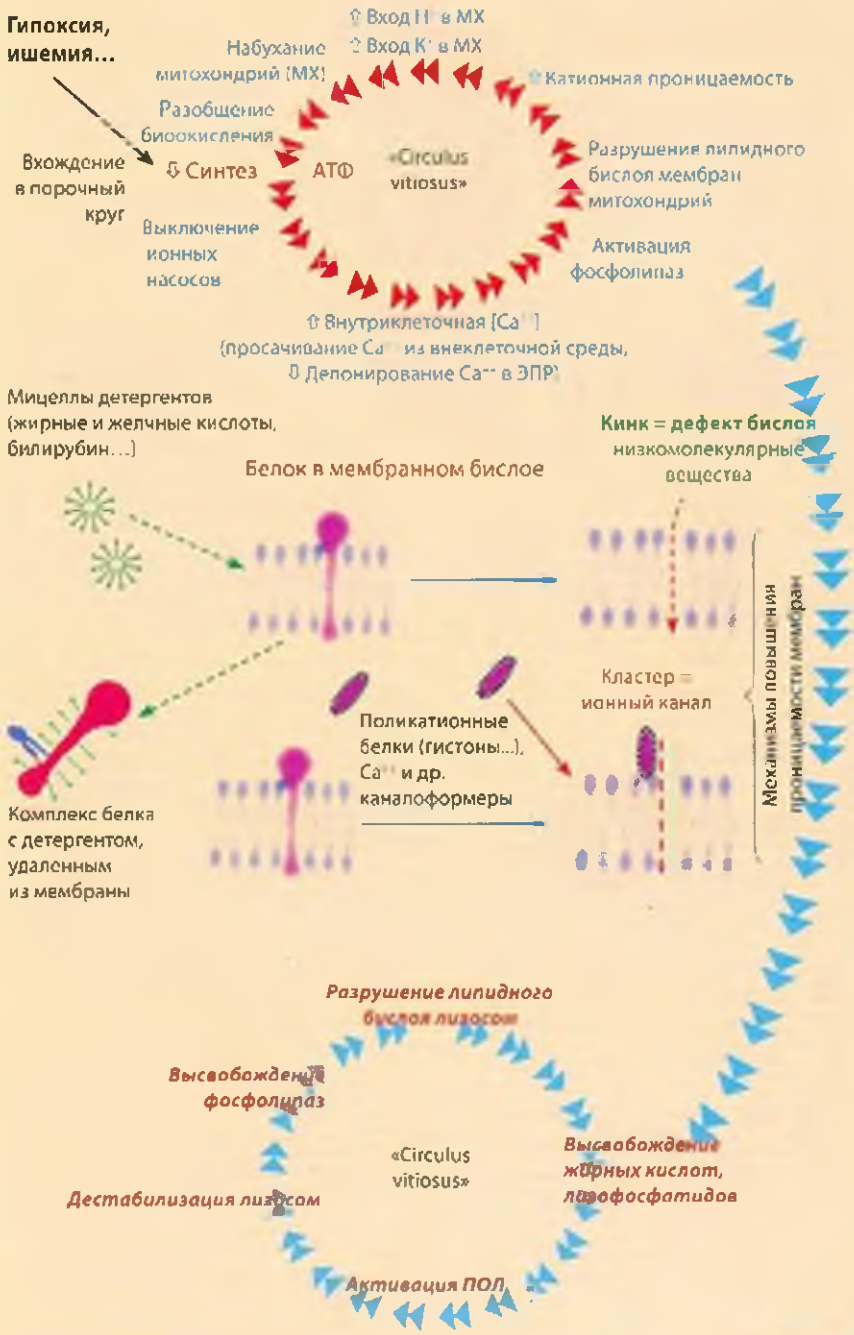
Факторы-активаторы ПОЛ:
- гипоксия (ишемия);
- ионизирующая радиация;
- стресс;
- авитаминоз Е;
- гипервитаминоз Д;
- гипербарическая оксигенация.



Перекисное окисление липидов (ПОЛ) — это разветвленная цепная реакция, идущая с участием активных форм кислорода (свободных радикалов):
- участвует в обновлении клеточных мембран (регуляции липидного состава мембран);
- влияет на активность мембрано-связанных ферментов;
- участвует в синтезе простагландинов, лейкотриенов;
- участвует в процессах эндоцитоза, фагоцитоза…

ПОЛ играет существенную роль в патогенезе опухолей, атеросклероза, ишемических повреждений сердца, мозга, почек, в развитии стресса → «свободно-радикальные болезни».

«Порочные круги» в клеточной патологии



Внутриклеточные эффекты кальция

Ca^{++} — маркер тяжести повреждения клетки (чем больше содержание кальция в клетке, тем тяжелее ее повреждение)

Стресс

Опосредованное патогенное воздействие на клетку

Гормоны, медиаторы

Ca^{++}

β-адрено-рецептор

G

АЦ

АТФ

цАМФ

цАМФ-зависимая протеинкиназа

фосфолипаза A_2

липазы

Ca^{++}-мобилизирующий рецеп

G

фосфолипаза С

Фосфолипиды

β-адрено-рецептор

G

Аденилат-циклаза (АЦ)

фосфатидилинозитол

фосфатидилхолин

инозитол-трифосфат

диацил-глицерол

арахидоновая кислота

ЭПР (Ca^{++})

простагландины

ограничение активации адренергической системы (⇩ высвобождение медиатора из терминалей)

цито-протекторное (мембрано-стабилизирующее) действие

Ca^{++}

- Стимулирует аутокаталитические процессы (⇧ активность фосфолипаз, протеаз, эндонуклеаз и др. ферментов)
- Активирует процесс перекисного окисления липидов (⇧ образование эндоперекисей простагландинов)
- Увеличивает проницаемость мембран для ионов Na^+, K^+, H^+
- Уменьшает образование макроэргов (разобщает процессы биоокисления)
- Активирует процесс сокращения и задерживает процесс расслабления сократительных белков
- Воздействует на активность мембрано-связанных белков

Синтез и эффекты оксида азота (NO)

Активация эндотелиальной, нейрональной, макрофагальной NO-синтазы

Синтазный путь образования NO

Ишемия, гипоксия головного мозга, стресс и т.д

⇩

Увеличение синтеза возбуждающих аминокислот (глутамат, аспартат, L-гомоцистеинат и др.)

⇩

Активация NMDA-рецепторов (подкласс глутаматных рецепторов)

⇩

Раскрытие NMDA-зависимых Ca^{++}/Na^{+} каналов

⇩

Увеличение поступления Ca^{++} в нейроны

⇩

Активация Ca^{++} кальмодулин зависимой NO-синтазы (нейрональной)

⇩

L-аргинин

«NO — фактор патогенеза!»

Нитраты/нитриты (пищевые продукты, питьевая вода…), медикаменты (нитроглицерин …)

⇩

NO_3 (нитратный ион)

$+e^-$ → NO_2^-

Нитратредуктазный путь образования NO

$+e^-$

NO

+ супероксидный анион радикал

Пероксинитрит ($ONOO^-$)

супероксиддисмутаза

Нитротирозин

Базовые (физиологические) эффекты

[при ⇧ конститутивной NO-синтазы]:

- расслабление гладких мышц сосудов сердца и др. органов и тканей (вазодилатация);
- активация растворимой гуанилатциклазы тромбоцитов (↓ адгезии/агрегации тромбоцитов);
- активация синтеза «белков теплового шока» HSP-70 (цитопротекторное действие);
- ингибирование клеточной пролиферации в стенке сосудов (антисклеротическое действие);
- влияние на пластические процессы, синтез и секрецию нейромедиаторов в нейронах;
- ⇧цГМФ→↓выход Ca^{++} (из нейрона)

Патогенные эффекты

[при ⇧ индуцибельной NO-синтазы]:

- ⇧ окисление белков, липидов;
- инактивация ферментов (в т.ч. митохондриальных);
- ⇧ проницаемость мембран (набухание нейронов);
- повреждение ДНК (апоптоз, опухолевая трансформация клетки).

«NO — фактор саногенеза!»

Дефицит NO

Артериальная гипертензия (системная)
Легочная гипертензия (прекапиллярная)
Диабетическая ангиопатия…

Апоптоз

Апоптоз — программируемая энергозависимая форма гибели клеток. Избыточность/недостаточность апоптоза рассматривается как важный патогенетический фактор развития самых разнообразных болезней: аутоиммунных форм патологии (тиреоидит Хашимото, сахарный диабет), опухолей, инфекционных болезней (вирусный гепатит…), СПИДа, нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера и Паркинсона, боковой амиотрофический склероз), инфаркта миокарда…

Сигналы — инициаторы апоптоза

I стадия
Инициация апоптоза
вне- и внутриклеточными сигналами

- Дефицит факторов роста (цитокины, гормоны)
- Возбуждение FAS рецепторов белками семейства ФНО (фактор некроза опухолей)
- Повреждение ДНК (ионизирующая радиация, вирусы, активные формы кислорода)
- Нарушения метаболизма (цитохром С, АТФ поврежденной клетки) …

II стадия
Включение генетической программы апоптоза

Экспрессия генов — индукторов апоптоза: Bad, Bcl-xS, Bax, c-jun, Apaf-1, P53

Репрессия генов — ингибиторов апоптоза: Bcl-2, Bcl-XL, Bc12…

III стадия
Реализация генетической программы апоптоза

G-белок ⇨ фосфолипаза С ⇨ диацилглицерол/инозитолтрифосфат ⇨ вхождение Ca^{++} в клетку

Активация аспартатспецифических цистеиновых протеаз — («caspases»)

- фрагментация ДНК,
- деградация пуринов

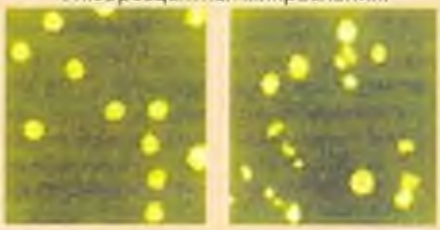
Активация эндонуклеаз

- деструкция белков
- цитоскелета

- разрушение ядерных
- белков (структурных и регуляторных)

фагоцитоз апоптозных тел без повреждения тканей

Флюоресцентная микроскопия:



Нормальные ядра гепатоцитов

Апоптозные тела (фрагментация ядер гепатоцитов и конденсация **хроматина**)

Признаки апоптоза

Фрагментация ДНК при апоптозе — «ДНК-лестница», выявляемая с помощью электрофореза

Эмбриональная стволовая клетка (общие сведения)

«Адам и Ева»

ЭМБРИОНАЛЬНУЮ СТВОЛОВУЮ КЛЕТКУ (ЭСК) впервые выделил из внутриклеточной массы четырехдневного человеческого эмбриона Джеймс Томпсон. (Университет штата Висконсин, США; 1998.)

Наряду с открытием двойной спирали ДНК и расшифровкой генотипа человека открытие ЭСК вошло в число трех главных событий биологии XX в. Применение ЭСК в медицине позволит, по мнению специалистов, справиться со многими «проблемными» заболеваниями человечества, включая рак, сахарный диабет, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, инсульт, травматические разрывы спинного мозга, острые лейкозы, аутоиммунное бесплодие, инфаркт миокарда и др.

Оплодотворенная яйцеклетка

Этапы развития ЭСК

На самом первом этапе ЭСК характеризуется тотальной полипотентностью (тотипотентностью): из двух таких клеток может развиться весь организм человека.

Выделяют также этапы мульти-, плюри- и полипотентности. На последнем из них ЭСК может дифференцироваться в различные органы и ткани. Мульти- и плюрипотентные клетки используют для выращивания специализированных клеток (но не органов!). ЭСК обладают неограниченным потенциалом пролиферации и способностью встраиваться в любые ткани, имеющие т. н. «стволовые» пространства.

В странах, где искусственное прерывание беременности не запрещено, ЭСК получают из абортивного материала. В других странах для этого используют эмбрионы, выращенные *in vitro* (впервые искусственно выращенные ЭСК получил Рональд Мак-Кей, Национальный институт неврологических расстройств, штат Мериленд, США).

Где-то в этой клеточной массе находятся ЭСК-клетки, наделенные «бессмертием», которое можно выявить при их культивировании *in vitro*. В настоящее время удача выделения таких клеток не превышает 5%.

ЭСК — это «слепые, глухие, немые, не имеющие своего лица» клетки

Это провизорные клетки («своеобразные кассеты с генетической программой!» — облигатный этап развития ЭСК.

На этом этапе экспрессируются судьбоносные для ЭСК (*genes homeotiques*): *Hox A, B, C и D*

Группе Мак-Кея впервые с помощью ЭСК удалось вылечить болезнь Паркинсона в эксперименте на мышах. Выращенные нейроны синтезировали большое количество дофамина, дефицит которого приводит к развитию данной болезни. Внесение этих нейронов в мозг больных мышей привело к восстановлению их двигательной активности.

Артериальная гиперемия

Артериальная гиперемия — типовая форма нарушения местного кровообращения, характеризующаяся увеличением кровенаполнения органа или ткани вследствие увеличенного притока крови по артериальным сосудам (**артериолам**).

Нейромиопаралитическая артериальная гиперемия после правосторонней десимпатизации уха кролика (опыт К. Бернара).

Изменения гемодинамики в гиперемированном участке:

- ✓ Увеличение линейной и объемной скорости кровотока.
- ✓ ↓Давление в артериальных сосудах.
- ✓ ↑Диаметр мелких артериальных сосудов, капилляров и венул.
- ✓ ↑Количество функционирующих капилляров.
- ✓ ↑Давление в венозных сосудах (не всегда!).

Виды артериальной гиперемии (по причине возникновения):

1. Ирритативная (от фр. irritation — раздражение), т. е. вызванная:
   - физическими раздражителями (механическое воздействие, ↑ ∂t°, ультрафиолетовое облучение);
   - химическими раздражителями (кислоты, скипидар, горчичное масло);
   - биологически активными веществами (токсины микроорганизмов, биогенные амины, простагландины);
   - условными, в том числе психогенными, раздражителями.
2. Постишемическая.
3. Вакатная (от англ. vacuum — пониженное давление) (медицинская банка).
4. Коллатеральная (м.б. при внезапном снижении кровотока по магистральному сосуду).

Артериола (круговые ленты — это гладкомышечные клетки средней сосудистой оболочки)

Нервные волокна на поверхности гладкомышечных клеток артериол (электронная микроскопия — по И.С. Ламбич, С.П. Стожинич)

Многочисленные тучные клетки (люминесцентная микроскопия по П.Н. Александрову)

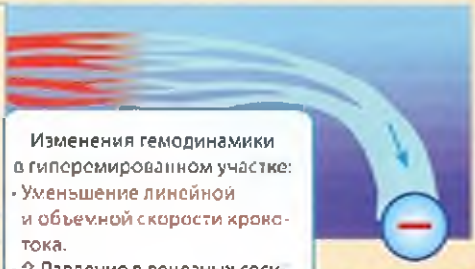
Виды артериальной гиперемии (по патогенезу):

Компоненты сосудистого тонуса артериол:

базальный — структурно-миогенный (сосуд аналогичен резиновой трубке; филогенетически более древний способ регуляции тонуса сосуда — ауторегуляция); ***вазомоторный*** — нейрогуморальный (регуляция тонуса в интересах организма, эволюционно более поздний).

Венозная гиперемия

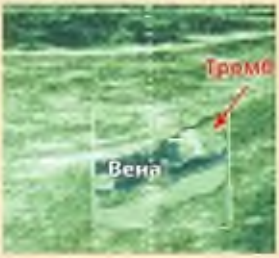
Венозная гиперемия — типовая форма нарушения местного кровообращения, характеризующаяся увеличением кровенаполнения органа или ткани вследствие уменьшения оттока крови по венозным сосудам.



Изменения гемодинамики в гиперемированном участке:
- Уменьшение линейной и объемной скорости кровотока.
- ⇧ Давление в венозных сосудах.
- ⇧ Диаметр капилляров (в основном, венозного отдела).
- Изменения характера кровотока (толчкообразное ⇨ маятникообразное движение крови ⇨ стаз [остановка кровотока]; турбулентный кровоток из-за изменения прямолинейного хода венозных сосудов, их варикозного расширения).

Виды венозной гиперемии (по причине возникновения):
1. Обтурационная (тромбоз/эмболия вен, тромбофлебит).
2. Компрессионная (сдавление вен при отеках, рубцами, опухолью).
3. Застойная (недостаточность венозных клапанов, сердечная недостаточность, уменьшение присасывающего действия грудной клетки, конституционная слабость эластических и гладкомышечных элементов стенки венозных сосудов).
4. Ортостатическая (гиподинамия — длительное стояние,пребывание больного в постели).
5. Нервно-рефлекторная (снижение вазоконстрикторных влияний на вены).

Варикозное расширение вен при тромбозе нижней полой вены



Тромбоз вены (допплерограмма)

Основные клинические проявления:
- Отек.
- Цианоз.
- Снижение t°.

Значение венозной гиперемии

Резко выраженный отек при тромбофлебите

Защитно-приспособительное (примеры):
- разгрузка сердца — при сердечной недостаточности;
- снижение оттока токсинов, продуктов распада тканей — при их повреждении или воспалении;
- развитие соединительной ткани — рубца при трудно-заживающих язвах.

Патогенное:
- венозная гиперемия ⇨ гипоксия ⇨ нарушения метаболизма ⇨ атрофические/дистрофические изменения в тканях ⇨ избыточное разрастание соединительной ткани (**цирроз, фиброз**);
- общие гемодинамические расстройства (возможны!).

Ишемия

Ишемия (от греч. ischo — препятствовать, haima — кровь) — типовая форма нарушения местного кровообращения, характеризующаяся уменьшением кровоснабжения участка тела, органа или ткани вследствие уменьшения или прекращения притока крови по артериальным сосудам.

Критические периоды переживания органов и тканей в условиях прекращения их кровоснабжения:
кора головного мозга – 3–5 мин;
сердце = 20–30 мин;
печень = 20–30 мин;
почки = 40–60 мин;
тонкая кишка = 2–3 ч;
скелет. мышца – 2–2,5 ч;
кости, хрящи — десятки часов.

Виды ишемии (по причине возникновения):
- Компрессионная
- Обтурационная
- Облитерационная
- Перераспределительная (коллатеральная)
- Нейрогенная (ангиоспастическая)

Изменения гемодинамики в участке ишемии:
- Уменьшение линейной и объемной скорости кровотока;
- ↓ давление в артериальных сосудах;
- ↓ диаметр мелких артериальных сосудов, капилляров и венул;
- ↓ количество функционирующих капилляров;
- ↓ пульсация сосудов;
- ↑ давление в венозных сосудах.

Исходы ишемии (И)

инфаркт, гангрена

зависят от:
локализации И;
скорости развития И;
продолжительности И;
развитости коллатерального кровообращения в участке ишемии.

хронизация процесса

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (более 20% всех форм патологии сердечно-сосудистой системы):
- облитерирующий атеросклероз;
- неспецифический артериит;
- диабетическая ангиопатия;
- облитерирующий тромбангиит;
- болезнь Рейно.

Механизмы включения коллатералей:
Увеличение градиента кровяного давления (между проксимально-расположенным и ишемизированным участками). Рефлекторная вазодилатация. Гуморальная вазодилатация (H^+, K^+, гистамин, Pg группы E, NO); ЭМОК ...

Типичные изменения кожи: бледность, атрофия, потеря волосяного покрова, трофические изменения ногтей; пульсация на a. dorsalis pedis — abs

Трофическая язва

Сухая гангрена двух пальцев (облитерирующий эндартериит)

Для облитерирующего эндартериита характерен симптом «перемежающейся хромоты» — появление и усиление боли в икроножных и др. мышцах ног при ходьбе, что заставляет больного периодически останавливаться.

Патофизиология микроциркуляции (классификация нарушений)

Термин микроциркуляция (МКЦ) объединяет 4 процесса: ✓микрогемоциркуляцию; ✓микролимфоциркуляцию; ✓транскапиллярный обмен; ✓перемещение потоков веществ в периваскулярных и межклеточных пространствах.

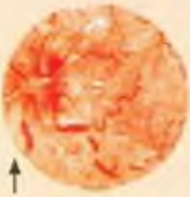
Раскрытие артериовенозных анастомозов (шунтирование кровотока) может быть как причиной, так и следствием нарушения МКЦ (снижения перфузии крови в обменных микрососудах)

Схема микроциркуляторного русла

Формы расстройств микроциркуляции

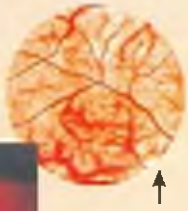
по происхождению	Наследственные (первичные)		Приобретенные (вторичные)
по распространенности	Генерализованные		Локальные (местные)
по локализации	Интравасулярные	Трансвасулярные	Экстравасулярные
по характеру	✓ Нарушения микроперфузии ✓ Нарушения микрореологии ✓ Нарушения гемокоагуляции, микротромбоз	✓ Нарушения проницаемости сосудов ✓ Нарушения формы и свойств эндотелиальных клеток	✓ Нарушения МКЦ при изменении состояния периваскулярной соединительной ткани и активности тучных клеток ✓ Нарушения МКЦ при уменьшении лимфооттока и отеке ✓ Расстройства нейрогуморальной регуляции МКЦ

Сосуды сетчатки при сахарном диабете



Резкое расширение венозных сосудов вследствие образования в них микротромбов; снижение микроперфузии; геморрагии

Лазеротерапия
(с помощью низкоинтенсивного лазерного облучения возможно удалить микротромб или вызвать гемокоагуляцию)



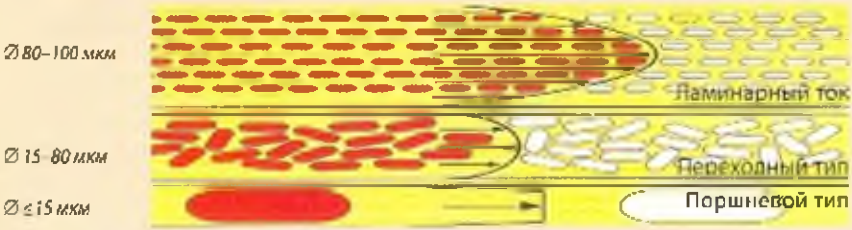
Множественные кровоизлияния вследствие резкого увеличения проницаемости микрососудов

Капилляры ногтевого ложа в норме

Капилляры ногтевого ложа у алкоголика

Нарушения микрореологических свойств крови

Микрореология (от греч. rhéos — течение, поток) — учение о деформации форменных элементов крови (прежде всего, эритроцитов) и текучести (вязкости) крови в микрососудах. Микрореологические свойства крови закономерно нарушаются при сердечно-сосудистых, эндокринных и опухолевых заболеваниях, шоковых и терминальных состояниях, других тяжелых формах патологии, приводя к развитию капиллярно-трофической недостаточности.



Структура кровотока в сосудах разного диаметра

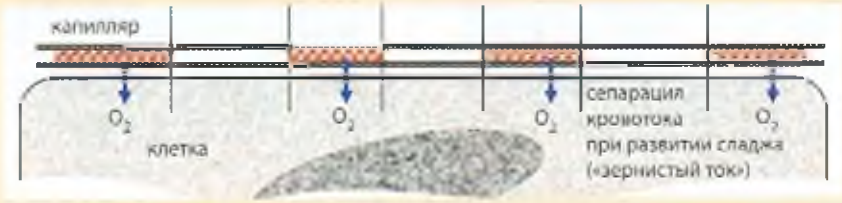
(по П.Н. Александрову)

Причины нарушений

- **гемоконцентрация/гемодилюция**
  - недостаточное/избыточное:
    - поступление воды в организм;
    - выведение воды из организма
  - нарушение распределения воды между водными секторами организма
  - первичные изменения количества эритроцитов
- **сладж-синдром**
  - изменения поверхностных свойств эритроцитов: адгезивности, способности к адсорбции, заряда и др.
  - изменения белкового состава и свойств (вязкость, осмолярность) плазмы
- **изменения деформационных свойств эритроцитов**
  - наследственные (при эритроцитопатиях, эритроэнзимопатиях, гемоглобинопатиях)
  - приобретенные (при нарушениях КОС, дефиците пируваткиназы в эритроцитах…)

Сладж

Сладж (от англ. sludge — густая грязь, тина, ил) — типовая форма нарушения микроциркуляции (изменения реологических свойств крови), патогенетическую основу которой составляет крайняя степень агрегации, а также агглютинация эритроцитов, ведущие к местным или распространенным расстройствам гемодинамики в организме.



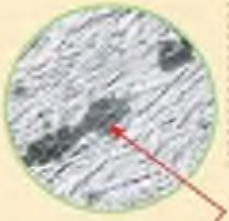
Значение сладжа

Защитно-приспособительное (для обратимых агрегатов)

Сепарация крови при развитии сладжа:
- Приводит к «прерывистому» поступлению кислорода в клетку и, тем самым, выполняет роль «тренера», побуждающего наращивать внутриклеточные механизмы адаптации к гипоксии (синтез митохондрий, дыхательных ферментов).
- Обеспечивает ауторегуляцию кровотока в сосудах микроциркуляторного русла (↓ активность клетки ⇨ изменение метаболизма → обратимое сладжирование крови ⇨↓кровоток; ↑активность клетки ⇨… и т. д. →↑ кровоток)… Кроме того, сладжирование способствует остановке кровотечения при травме микрососудов.

Сладж возникает при воздействии факторов, изменяющих белковый состав, физико-химические свойства **плазмы**: заряд, адгезивность, адсорбционные и деформационные свойства **эритроцитов**, их форму и структуру.

Биомикроскопия бульбоконъюнктивы



Агрегаты эритроцитов

Световая (вверху) и сканирующая электронная (внизу) микроскопия (по П.Н. Александрову)

Патогенное

При:
- выраженном распространенном внутрисосудистом образовании **необратимых** агрегатов, состоящих из различных форменных элементов крови (преимущественно эритроцитов) ⇨ снижение текучести крови, сепарация кровотока, повреждение эндотелия ⇨ расстройства микроциркуляции ⇨ **капиллярно-трофическая недостаточность**.

Причины сладжа:
- Местные тканевые повреждения.
- Шоковые и терминальные состояния.
- Тяжелые интоксикации.
- Инфекционно-токсические болезни.
- Аллергия.
- Гипотермия…

Тучные клетки и микроциркуляция

Прижизненная световая и люминесцентная микроскопия

Самые различные повреждающие факторы вызывают дегрануляцию тучных клеток

Мерцают вездесущие многочисленные тучные клетки

Тучная клетка

ядро

Электронная микроскопия (видны разнообразные подкрашенные гранулы)

Биологически активные вещества тучных клеток влияют на:
- Тонус сосудов
- Проницаемость стенок сосудов
- Реологические свойства крови

Протеолитические ферменты:
- разрыхляют соединительнотканные муфты вокруг сосудов;
- ⇧проницаемость сосудов;
- ⇧микротромбообразование

Гистамин:
- вазодилатация;
- ⇧проницаемость сосудов

Серотонин:
- ⇩тонус венул;
- ⇧проницаемость сосудов;
- ⇩тромбообразование

Лейкотриены **(ЛТ) — ЛТС$_4$, ЛТД$_4$:**
- ⇧проницаемость сосудов;
- ⇧миграцию лейкоцитов

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ):
- ⇧агрегацию и дегрануляцию тромбоцитов; нейтрофилов, моноцитов и макрофагов;
- ⇩⇩просвет сосудов (часто, дилататор);
- ⇧проницаемость сосудов;
- ⇧активность фосфолипаз A_2 и С, факторов свертывания крови

Гепарин

Эозинофильный, нейтрофильный хемотаксические факторы

PgD$_2$, тромбоксан A$_2$

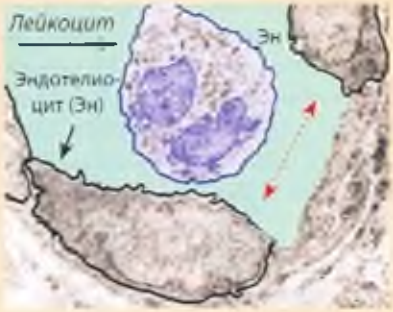
Аппликация гистамина (*справа* видна микропипетка) вызывает интенсивный выход белков плазмы (*светлые поля вокруг венулы*). Проницаемость артериолы не изменилась.
[Люминесцентная прижизненная микроскопия] (по П.Н. Александрову)

Патофизиология микроциркуляции

(участие гистамина в повышении проницаемости сосудов и изменении кровотока)

Эндотелий интактного сосуда

Электронная микроскопия



Округленные эндотелиальные клетки
(появление межэндотелиального просвета)

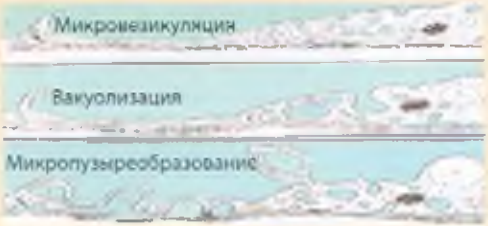
Механизмы повышения проницаемости сосудов:

- Округление эндотелиальных клеток.
- Истончение («разрыхление») контактирующих участков смежных эндотелиальных клеток.
- Физико-химические изменения клеточных мембран, проявляющиеся в ряде феноменов — микровезикуляция, вакуолизация, микропузыреобразование, диапедез эритроцитов и др.
- Перерастяжение стенок при вазодилатации.

Диапедез эритроцита

Гранулярный комплекс: «гистамин + гепарин» — образуется в мастоцитах, перицитах, эндотелиоцитах, лейкоцитах.

вазодилатация, кроме сосудов альвеол, головного мозга, яичек



Эндотелиальные клетки

(по А.М. Чернуху и П.Н. Александрову)

Воспаление (общая характеристика)

Воспаление (греч. — phlogosis; лат. — inflammatio) — ТПП, сформировавшийся в эволюции как защитно-приспособительная реакция организма на воздействие патогенных (флогогенных) факторов и вызываемое ими повреждение тканей и проявляющийся закономерно возникающими, стандартными изменениями в организме местного и общего характера. Патогенетическую основу воспаления составляют: альтерация, изменения гемодинамики (прежде всего, микроциркуляции), экссудация с развитием отека, эмиграция лейкоцитов, фагоцитоз, пролиферация.

Общие признаки воспаления:

- Лейкоцитоз.
- Лихорадка.
- Изменения белкового профиля крови.
- Изменения ферментного состава крови.
- Изменения гормонального состава крови.
- Увеличение СОЭ.
- Аллергизация организма.

Доисторический воин «Inflammatio»

Местные («кардинальные») признаки «портрет» воспаления:

I — rubor.
II — calor.
III — tumor.
IV — dolor.
V — functio laesa.
/по Celsus et Galen /

Воспаление не местный, а «местнотекущий» (И.И. Мечников) процесс, формируемый всем организмом

Защитно-приспособительное значение воспаления как ТПП:

- Отграничение (локализация) очага повреждения
- Инактивация патогенных (флогогенных) факторов
- Дренирование (очищение) очага повреждения
- Мобилизация саногенетических механизмов организма
- Репарация поврежденной ткани

Клиническая (практическая) оценка воспаления у данного больного

должна зависеть от конкретных обстоятельств возникновения и развития этого ТПП:

- **Причины** развития (воспаление асептическое или инфекционное?).
- **Локализации** очага воспаления (кожа или головной мозг?...?).
- **Распространенности** (чем более местно протекает воспаление, тем благоприятнее его исход!).
- **Интенсивности** (воспаление — нормо-, гипо-, или гиперергическое /греч. ergon — действие/).
- **Качества** (какое воспаление: классическое, некротическое, экссудативное или пролиферативное?...).
- **Реактивности** организма (до развития воспаления человек был здоров или болен? Чем болен? Сахарным диабетом? ВИЧ-инфекцией?...???)

В конкретных условиях воспаление может быть неадекватным (иметь патогенное значение) для организма, если явится:

- Источником генерализации инфекции
- Источником патологических рефлексов (напр., стенокардия, аритмии сердца при гастрите, холецистите, аппендиците)
- Причиной тяжелых повреждений тканей (напр., альтеративно-некротическое воспаление, гиперергическое воспаление)...

«Целительная сила природы, главный элемент которой составляет воспалительная реакция, вовсе не есть приспособление, достигшее совершенства»
И.И. Мечников

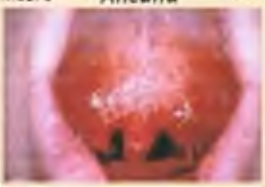
Воспаление. Взаимосвязь «местного» и «общего»

Лейкоцитоз

Активация лейкопоэза в костном мозге

Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления

Ангина



Фагоцитоз

Синтез и выделение фагоцитами колоние-стимулирующих гранулоцитарно - макрофагальных факторов, ИЛ-1,ИЛ-3 (фактор дифференциации макрофагов,нейтрофилов)

Лихорадка

Рожа

Синтез и выделение фагоцитами медиаторов воспаления — вторичных пирогенов: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО

Изменение белкового спектра крови

(⇧ содержания в крови «**белков острой фазы**»)

⇧ СОЭ

Активация белково-синтетической функции печени

Опсонизирующий эффект

Панариций

Фагоцитоз

Синтез и выделение фагоцитами медиаторов воспаления: ИЛ-6, ИЛ-1…

Аллергизация организма

Рожа

Выделение макрофагами активаторов иммунного ответа: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6…

Изменение гормонального спектра крови:

Вторичный альдостеронизм

Задержка выделения Na^+ из организма

Гиповолемия

Дакроцистит

Отёк

Задержка выделения H_2O из организма

Гиперкатехоламинемия (ГКЕ)

Активация ПЯЛ при умеренной ГКЕ

Склерит

Выделение ПЯЛ «медиаторов боли» (Pg группы E, гистамин)

Боль

Активация симпато-адреналовой системы

Инициация острого классического воспаления (участие ПЯЛ и др. клеток)

Инфекционные факторы:
- микробы (эндотоксины!)
- вирусы…

Неинфекционные факторы:
- Механическая травма (ранение, хирург. операция…)
- Физические воздействия (ожог, электротравма…)
- Химические вещества (кислоты, щелочи…)
- Биологические агенты (яды насекомых, биологически-активные вещества, иммунные комплексы…)

Флогогенные триггеры воспаления — (их роль заключается в инициации воспаления, патогенез которого начинается с выхода лейкоцитов из сосудов, накопления их в поврежденном участке ткани и развития фагоцитарной реакции)

Эндотелиоциты 2-го типа при действии флогогенов:
1. ⇧ **свою адгезивность**, т.к. эти клетки способны:
- фиксировать хемотаксины, напр. C5a;
- ⇧ экспрессию рецепторов к Fc фрагменту IgG, C3в
- ⇧ экспрессию адгезивных гликопротеинов-лектинов.

2. **Сокращаются**, увеличивая межэндотелиальные щели.

(Электронная микроскопия)

Адгезия лейкоцитов к эндотелию

Высвобождение из ПЯЛ лизосомальных протеаз (эластаза, коллагеназа…); биоокислителей (O_2, H_2O_2); ФАТ; лейкотриенов; Pg группы E…

Стойкое повышение проницаемости микрососудов

Эмиграция лейкоцитов из сосудов в ткани

Медиаторы и «антимедиаторы» воспаления

***Медиаторы воспаления** (провоспалительные) — это комплекс физиологически активных веществ, которые опосредуют действие флогогенных раздражителей и вызываемой ими первичной альтерации и детерминируют типичное развитие основных патогенетических компонентов воспаления (его стандартность и закономерность).*

***Антимедиаторы воспаления** — это комплекс физиологически активных веществ, которые ограничивают синтез и/или эффекты провоспалительных медиаторов и, тем самым, стабилизируют или подавляют процесс воспаления.*

Провоспалительные медиаторы

➢ **Биогенные амины** (гистамин, серотонин).

➢ **Активные полипептиды и белки**:

✓ ***Кинины*** — брадикинин, каллидин, метионил-лизил-брадикинин;

✓ ***Факторы системы комплемента*** — C3a, C5a…

✓ ***Ферменты*** (основной источник — ПЯЛ).

✓ ***ЦИТОКИНЫ:***

– *Интерлейкины* (IL): IL-1, IL-6 и *фактор некроза опухолей* — ФНО-α; (Tumor necrosis factor alpha, TNF-α) играют основную роль в активации белков острой фазы; совместно с IL-8 стимулируют эмиграцию лейкоцитов в очаге воспаления.

– *Интерфероны* (ИФН, IFN): IFN-α, IFN-β.

– *Катионные белки.*

– *Колониестимулирующие факторы* (КСФ; CSF): M-CSF, G-CSF, GM-CSF (стимулируют лейкопоэз).

➢ **Производные арахидоновой кислоты**:

✓ Простагландины группы E.

✓ Тромбоксаны.

✓ Лейкотриены.

✓ Активные формы O- и продукты ПОЛ.

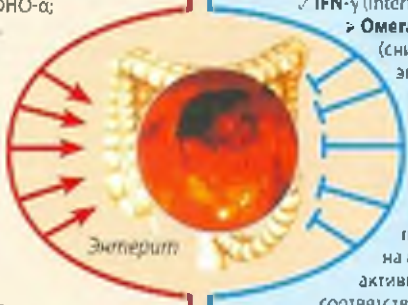
Основные эффекты медиаторов

А. Местные:

- Вазомоторные реакции;
- ↑ Проницаемость сосудов.
- Опсонизирующее действие.
- Активация фагоцитоза.
- Ноцицептивное действие.

Б. Дистантные:

- Пирогенное действие.
- Активация иммунной системы.
- Лейкопоэтическое действие.



Противовоспалительные медиаторы

➢ **Антицитокины**

✓ **TGF-β** (Transforming Growth Factor) подавляет пролиферацию лимфоцитов и снижает образование макрофагов, ингибирует адгезию лейкоцитов.

✓ **IL-1Rα, IL-10, IL-4,TGF-β** ограничивают провоспалительное действие IL-1, IL-6, TNFα и IL-8; (**IL-4** угнетает пролиферацию лимфоцитов; **IL-10, IL-13** ингибируют синтез провоспалительных цитокинов).

✓ **IFN-γ** (Interferon гамма).

➢ **Омега-3-жирные кислоты** (снижают индуцируемый эндотоксином синтез IL-1 и ФНО-α клетками Купфера).

➢ **Глюкокортикоиды** (кортизол, кортикостерон кортизон).

Кортиколиберин — подобным действием на гипофиз, способным активировать синтез АКТГ и, соответственно, кортикостероидов обладают **IL-1** и **TNF-α**];

➢ **Антипротеазы**

✓ **α1-антитрипсин** — печеночный гликопротеид (ингибирует трипсин, хемотрипсин, плазмин, калликреин);

✓ **α2-макроглобулин** (ингибирует образование кининов);

✓ **Специфический белок клеток Клара** (CCSP — Clara cell specific protein) ингибирует эластазу ПЯЛ и фагоцитоз;

✓ **Гистаминаза, карбоксипептидаза, простагландин-дегидрогеназа…**

На генетическом уровне синтез воспалительных цитокинов детерминируется семейством NFkB-связанных белков (NFkB — Nuclear factor Kappa B, ядерный фактор Kappa Б). Один из таких белков NFkB/Rel, находящийся в цитоплазме разных клеток, под влиянием ФНО-α и др. стимулов, мигрирует в ядро, где связывается со специфическим участком ДНК и активирует транскрипцию «провоспалительных» генов.

Воспаление; изменения гемодинамики

Схема нормального местного кровообращения

Стадии изменения кровообращения при развитии острого воспаления

Флогогенный фактор

⇩

Основные механизмы развития:

- **Нейрогенный** механизм (активация вазодилататоров);
- **Гуморальный** механизм (высвобождение медиаторов воспаления — вазодилататоров)
- **Физико-химический** механизм (ацидоз, гиперкалиемия)

Прекапилляры

I стадия

Активная артериальная гиперемия

(расширение артериол ⇨ ↑ приток крови)

II стадия

Диффузная «капиллярная» гиперемия

(инфламационная дилатация капилляров)

- Дестабилизация лизосом ⇨ высвобождение гидролаз ⇨ **разрушение адвентиции** сосудов микроциркуляторного русла!

«Sanguinosa inflammationis»

NB! Окружающая капилляры соединительная ткань определяет ~ 99% жесткости капилляров, а свойства эндотелия и базальной мембраны определяют всего лишь ~1% эластичности микрососудов!

III стадия

Венозная гиперемия

⇩ Отток крови из очага воспаления:

- **паралич сосудов**;
- **внутрисосудистые препятствия кровотоку** (краевое стояние лейкоцитов, микротромбоз, набухание эндотелия, сладж, ↑ вязкость крови ⇨ ↑ местный гематокрит);
- **сдавление** венозных и лимфатических **сосудов** отечной жидкостью-экссудатом.

IV стадия

Престаз (толчкообразный/маятникообразный кровоток) ⇨ ***Стаз*** (остановка кровотока)

Одновременное проявление признаков I+II+III+IV стадий

Схема кровообращения в очаге воспаления

Гемодинамические зоны

Вулкан «Phlogosis»

Зона некроза (центр очага воспаления)

Стаз — Капиллярно трофическая недостаточность ⇨ гипоксия ⇨ некроз тканей ⇨ формирование дренажного канала очага воспаления

Венозная гиперемия — ⇩Отток крови из очага воспаления ⇨ его локализация — «защитный вал»

«Капиллярная гиперемия», *Артериальная гиперемия* — ⇧⇧Доставка к тканям O_2, энергетических субстратов, БАВ, фагоцитов, обеспечивающая эффективность процессов обезвреживания флогогенных факторов и поврежденных аутоклеток

Эмиграция лейкоцитов в очаге воспаления

Просвет венулы (ток крови)

Краевое стояние лейкоцитов

Лейкоцит (начало эмиграции)

Эндотелий

Лейкоцит в состоянии адгезии

NB! Мембраны лейкоцита и эндотелия не слипаются — видна щель (лиганд рецепторное взаимодействие)

Лейкоциты вне сосуда

Эмиграция лейкоцита

Эндотелий

(Прижизненная микроскопия) (по А.М. Чернуху, П.Н. Александрову)

Виды таксиса (направленного движения) лейкоцитов:

- хемотаксис;
- термотаксис;
- гальванотаксис;,
- гидротаксис;
- реотаксис (греч. rheos — поток);
- тигмотаксис (грéч. thigma — прикосновение).

Этапы эмиграции лейкоцитов

1. Маргинация (выход лейкоцитов на периферию потока крови)
2. Роллинг (качение лейкоцитов по внутренней стенке сосуда)
3. Адгезия (рецепторно опосредованное прилипание лейкоцитов к мембранам эндотелиальных клеток)
4. Проникновение лейкоцитов через стенку сосуда
5. Движение лейкоцитов в межсосудистом пространстве

Участие адгезивных белковых молекул

Молекулы	Их лиганды	Этапы эмиграции
E-селектин	Олигосахариды	Маргинация
P-селектин	(рецепторы лейкоцитов,	Роллинг
L-селектин	сосудистой стенки)	
Интегрины:	коллаген	Адгезия
VLA-1, VLA-2	Фибронектин	
VLA 3…	Ламинин…	
Иммуноглобулиновые молекулы: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM…		Выход и движение лейкоцитов вне сосудов

Фагоцитоз (общие сведения, недостаточность)

Фагоцитоз — эволюционно-выработанная защитно-приспособительная реакция организма, заключающаяся в:

(1) распознавании, активном захвате, инактивации и разрушении объектов фагоцитоза (микробов, инородных частиц, собственных поврежденных клеток) **специализированными клетками** (полиморфноядерными лейкоцитами [ПЯЛ] — в основном, нейтрофилами; клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров [СФМ] моноцитами, тканевыми макрофагами; клетками ретикуло-эндотелиальной системы (клетки Купфера печени, мезангиальные клетки почек, клетки Лангерганса кожи и др.) — **фагоцитами; и (2) выделении ими секретов [БАВ], в том числе медиаторов воспаления, во внеклеточную среду**.

Недостаточность фагоцитоза

(причины, механизмы)

Микрофагальная реакция

1. Уменьшение количества фагоцитов

А. Наследственные формы:

- ⇩ гранулоцитопоэз ⇨ нейтропения;
- гипоплазия селезенки ⇨ моноцитопения.

Б. Врожденная (аутоиммунная) нейтропения.

В. Приобретенная нейтропения (при заболеваниях со спленомегалией).

2. Неэффективный гранулоцитопоэз (качественные изменения нейтрофилов)

А. Нарушения ***подвижности*** фагоцитов (нарушения обратимой полимеризации сократительного белка фагоцитов — актина).

⇨ *Синдром «ленивых лейкоцитов»*:

- наследственная форма;
- приобретенная форма (при ⇧ сывороточного IgE, ⇩ энергии или ⇩ цАМФ в клетках).

Б. Нарушения ***образования фаголизосом*** (наследственный дефект образования лизосомальных гранул — их слияние ⇨ гигантские гранулы)

⇨ *«Синдром Чедиака–Хигаси»*.

В. Нарушение ***инактивации и разрушения объектов фагоцитоза:***

- наследственный дефицит кислородзависимого механизма бактерицидности (⇩ НАДФ-оксидазы и/или миелопероксидазы в фагоцитах).

⇨ *Хронический гранулематоз*;

- наследственный дефицит кислороднезависимого механизма бактерицидности (⇩ лизоцима, лактоферрина, катионных белков в фагоцитах).

3. Нарушение ***распознавания объектов фагоцитоза:***

- Наследственный дефицит/дефект рецепторов фагоцита
- Приобретенный дефицит опсонинов и хемоаттрактантов (тяжелые болезни печени, интоксикации…)

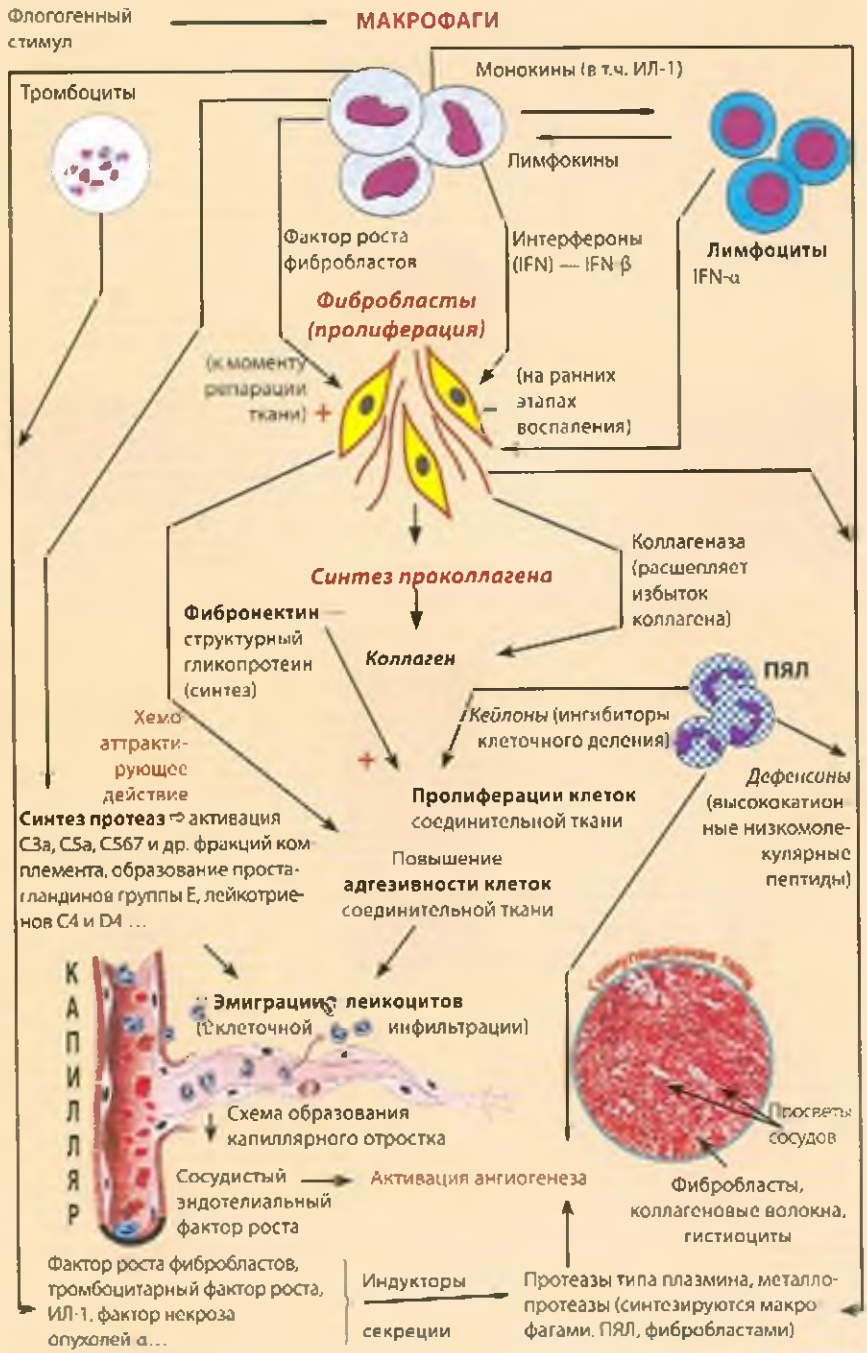
4. Нарушения **нейрогормональной регуляции фагоцитоза:**

- адреналин (в малых дозах) ⇨ ⇧фагоцитоз;
- ацетилхолин ⇨ ⇩фагоцитоз;
- глюкокортикоиды ⇨ ⇩фагоцитоз.

Макрофагальная реакция

Электронная микроскопия

Пролиферация в очаге воспаления



Лихорадка (общая характеристика)

Лихорадка (febris — лат., pyrexia — греч.) — эволюционно-выработанная типовая реакция организма на пирогенные раздражители, патогенетическую основу которой составляет изменение программы функционирования системы терморегуляции, направленное на временное повышение температуры тела с целью активизации защитно-приспособительных возможностей организма при воздействии на него повреждающих инфекционных и неинфекционных факторов.

С клинической точки зрения, необходимо дифференцировать лихорадку с другими формами патологии, ключевым проявлением которых является повышение температуры тела.

При лихорадке отсутствует прямая постоянная зависимость t° тела от общего уровня обмена веществ (теплопродукции). При перегревании (эндогенной гипертермии) повышение основного обмена на 10–15% закономерно сопровождается повышением t° тела на 1°С (*правило Вант-Гоффа*).

ЛИХОРАДКА

- церебральные
- рефлексогенные
- психогенные

ЛИХОРАДОПОДОБНЫЕ СОСТОЯНИЯ

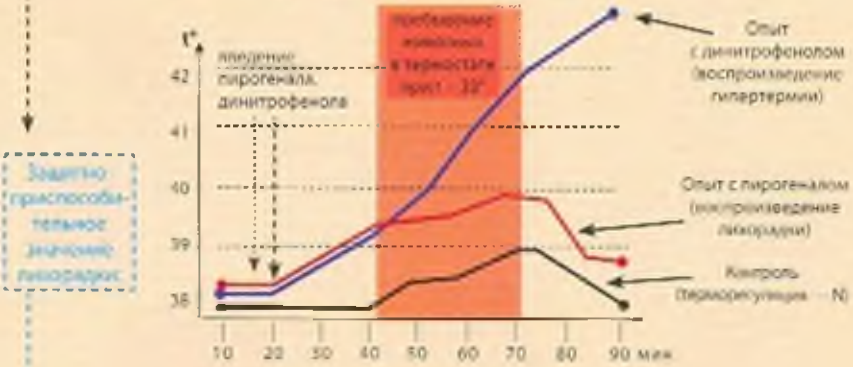
А. Нейрогенные

Б. Эндогенные гипертермии (!?)
- химические
- эндокринные

ЭКЗОГЕННАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ

~~Защитно-приспособительное значение~~

Экспериментальные данные, свидетельствующие о **сохранности** (при лихорадке) и о **нарушении** (при гипертермии) **системы терморегуляции**



Система терморегуляции:

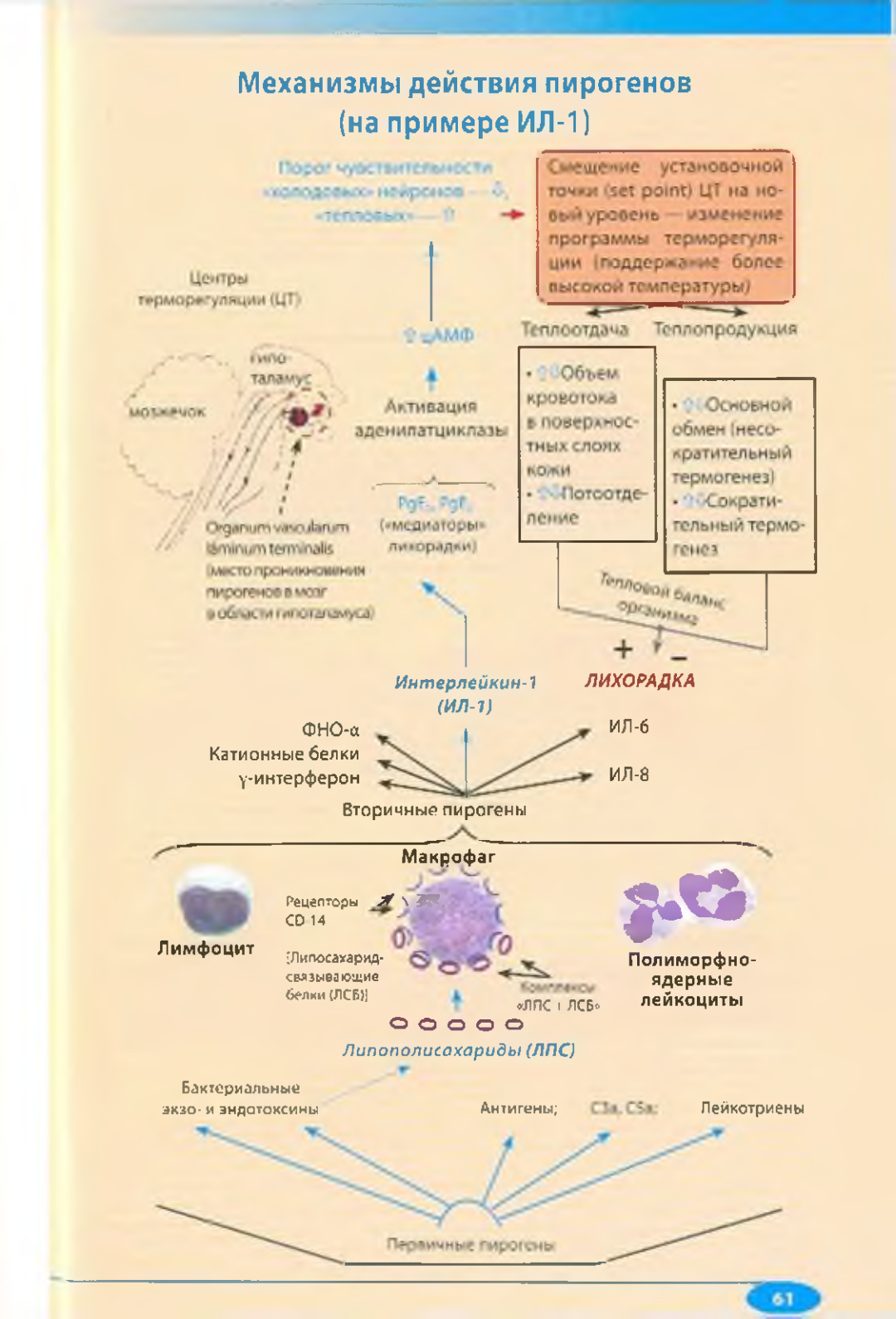
- при лихорадке обеспечивает адекватную (как и в норме) регуляцию t° тела при изменении температуры окружающей среды — терморегуляция сохранена, но на более высоком температурном уровне;
- при эндогенной гипертермии — в такой же ситуации практически не обеспечивает поддержание исходной t° тела — терморегуляция нарушена

- Активация фагоцитоза
- Активация иммунной системы
- ⇧Антитоксической функции печени
- ⇧Выделительной функции почек
- ⇧Бактерицидных свойств плазмы
- Бактериостатическое действие ↑t°
- ⇧Синтеза интерферона…

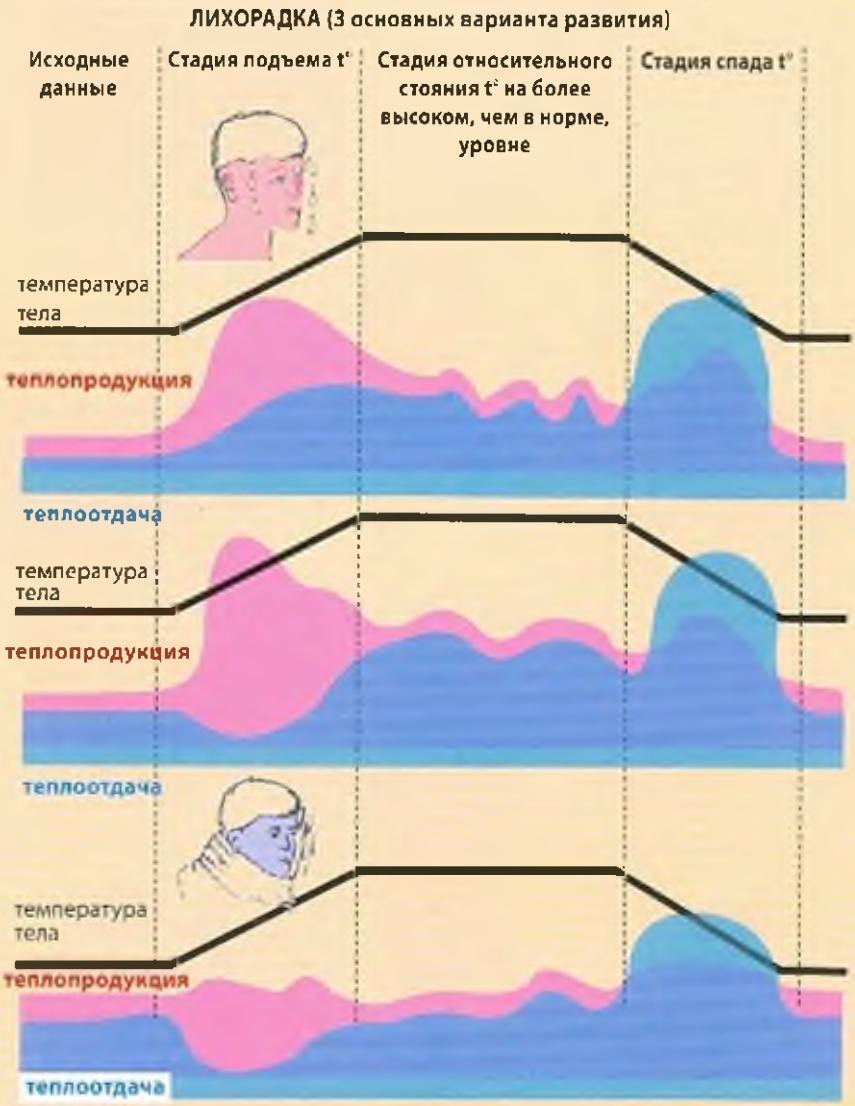
Патогенность лихорадке придают:

- Ее чрезмерная интенсивность или продолжительность.
- Преморбидные состояния (инфаркт миокарда, артериальная гипертензия…).
- Индивидуальная непереносимость высокой t° тела.
- Критическое снижение t° тела.

Механизмы действия пирогенов (на примере ИЛ-1)



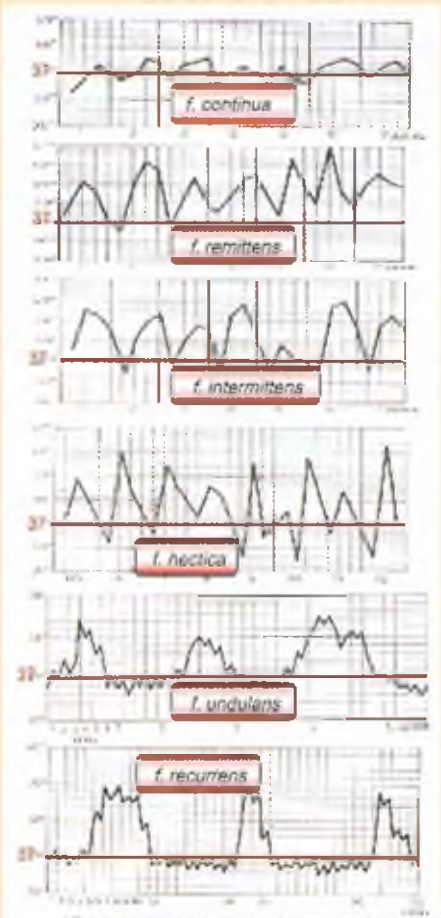
Патогенез лихорадочной реакции



Повышение температуры тела при лихорадке является результатом сложной перестройки системы терморегуляции: процессы теплопродукции и теплоотдачи изменяются **по-разному** (становятся «рассогласованными» между собой) **на разных стадиях** лихорадки, но всегда

- на 1-й стадии — теплопродукция оказывается больше теплоотдачи;
- на 2-й стадии — теплопродукция и теплоотдача, в целом, уравновешиваются между собой на более высоком температурном уровне;
- на 3-й стадии — теплопродукция меньше по сравнению с теплоотдачей.

Типы лихорадочных реакций (температурные кривые)



Постоянная лихорадка (febris = f.): суточные колебания не более 1°С; продолжается в течение всего периода болезни и возвращается к норме с ее окончанием ⇨ крупозная пневмония, ангина, грипп, скарлатина…

Послабляющая (ремиттирующая): суточные колебания ≥1°С, при этом до нормы t° не опускается ⇨ бронхопневмонии, экссудативный плеврит, бруцеллез, обострение туберкулеза легких …

Перемежающаяся (интермиттирующая): суточные колебания превышают 1°С, при этом t° снижается до нормы по утрам ⇨ острые гепатиты, острые формы туберкулеза, септические состояния…

Изнуряющая (гектическая): суточные колебания достигают 3–4°С и даже 5°С, скачки t° — многократные ⇨ сепсис, тяжелый прогрессирующий туберкулез.

Волнообразная (ундулирующая): характеризуется плавными подъемами и спадами температурной кривой ⇨ опухолевые заболевания, лимфогранулематоз.

Возвратная (рекуррентная): характеризуется сменой периодов лихорадки и периодов апирексии, отражающих цикличность течения заболевания ⇨ малярия, возвратный тиф…

Гипертермия

Высокая температура окружающей среды

Терморецепторы кожи и верхних дыхательных путей

Кора головного мозга
Гипоталамус
Центр терморегуляции (ЦТ)

Жажда, приспособительные поведенческие реакции

Невозможность реализации поведенческих реакций, утоления жажды

Двигательное возбуждение

Активация функций органов и процессов, обеспечивающих теплоотдачу

Увеличение кровотока в поверхностных слоях кожи

Увеличение теплоотдачи путем испарения

Вазодилятация (кожные сосуды)

Стресс-реакция

Глюкокортикоиды

Катехоламины

Вазоконстрикция (сосуды спланхической области и почек)

Потеря воды и электролитов

Активация перекисного окисления липидов (разобщение окислительного фосфорилирования)

Волюм- и осморецепторы

Поддержание нормального кровяного давления

Циркуляторная гипоксия (печень, почки, ЖКТ)

Увеличение объема сосудистого русла ⇒ снижение артериального давления

Увеличение теплопродукции

Недостаточная эффективность испарительной теплоотдачи

Тахикардия

Увеличение минутного объема крови

Увеличение объема циркулирующей крови

Терморецепторы сосудов и органов

Повышение температуры тела (гипертермия) = уход процессов теплопродукции и теплоотдачи из-под контроля ЦТ

4 степени гипертермии:

I. Устойчивое приспособление (t° N < 37,5°C)

II. Частичное приспособление (ût° до 38,5°C)

III. Срыв приспособления (t° = 39–40°C)

IV. **Тепловой удар!!!**

Прямая калориметрия

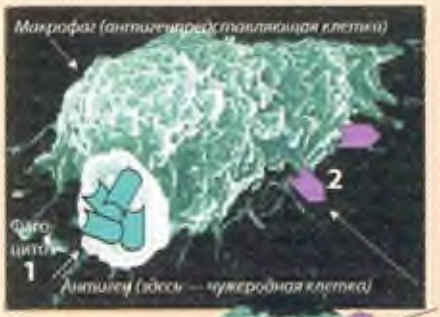
Для дифференцирования *эндогенной гипертермии и лихорадки* проводят оценку энергетического обмена организма — калориметрию:

прямую — основанную на непосредственном измерении количества тепла, выделяемого организмом за определенный интервал времени или, чаще,

непрямую — основанную на исследовании газообмена организма.

В отличие от лихорадки, при *эндогенной гипертермии* соблюдается правило Вант-Гоффа.

Иммунный ответ (основы)



1. Эндоцитоз антигена
(фагоцитоз, пиноцитоз)

2. Процессинг (обработка, от англ. — processing) — совокупность реакций, ведущих к превращению первичных продуктов транскрипции и трансляции в функционирующие молекулы

Молекулы II класса главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex — **МНС**)

Эпитоп (антигенная детерминанта)

Образование комплекса «эпитоп+МНС» — **сигнал отбора и дифференцировки**

3. Презентация антигена

Th4

рецептор

Т-хелпер

Интерлейкин-1 (ИЛ-1)
сигнал пролиферации

Сигналы пролиферации

(рецепторы)
В-лимфоцит

ИЛ-4, ИЛ-5

ИЛ-2

(рецепторы)
Т-киллер

4. Отбор и дифференцировка лимфоцитов

Реакция бласттрансформации
↓
Плазматическая клетка
↓
Синтез антител
(IgM, IgG, IgA, IgD, IgE)

Реакция бласттрансформации
↓
Эффекторный Т-киллер
↓
Цитолиз клеток-мишеней

Формы иммуногенной реактивности организма

АНТИГЕН | АНТИГЕН | АНТИГЕН

ИММУННЫЙ ОТВЕТ
(принципиальная схема)

Клеточный компонент ответа

отбор и дифференцировка

Т-киллеры

Эффекторные Т-киллеры

Цитолиз клеток мишеней

сигнал отбора и дифференцировки

ИЛ-2...

ЛИМФОКИНЫ
факторы пролиферации

Процессинг

Комплекс «ЭПИТОП I МОЛЕКУЛА II класса МНС: Ja, H-2K»

Т-хелперы

ИЛ-4, ИЛ-5

Гуморальный компонент ответа

Бластотрансформация

презентация

ИЛ 1
(фактор роста)

В-лимфоциты

Плазматические клетки

АНТИТЕЛА

Антиген

МИКРОФАГ

Эндоцитоз

IgM

IgG

IgA

отбор и дифференцировка

Опухолевая клетка (антиген)

Т супрессоры

Тимуснезависимые антигены

Макрофаг

Иммунный ответ на антиген **адекватен** (без повреждения тканей)

Иммунный ответ на антиген **отсутствует**

Иммунный ответ на антиген **чрезмерен** (с явлениями повреждения тканей)

т.к.

т.к.

Иммунная система **несостоятельна** вследствие ее нарушения (наследственного, приобретенного) или истощения

1. Иммунная система **перестроена** после первичного воздействия антигена (⇧⇧⇧ чувствительность к антигену)
2. **Антиген недоступен** иммунной системе

1. Иммунная система **перестроена** после первичного воздействия антигена (⇧⇧⇧ чувствительность к антигену)
2. **Количество антигена слишком большое**
3. Иммунная система испытывает **дефицит времени** для формирования адекватного ответа

Иммунная система **ошиблась** из-за:
1. **Ее дефектности** (мутации, нарушения в системе «идиотип-антиидиотип», дефект апоптоза...)
2. **Антигенной идентичности** «чужого» и «своего»
3. **Срыва естественной иммунной толерантности** (к ряду тканей)

ИММУНИТЕТ

ИММУНОДЕФИЦИТ

ИММУННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

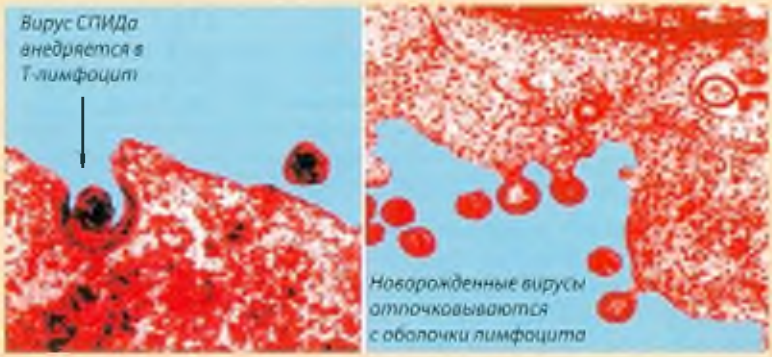
АЛЛЕРГИЯ АУТОАЛЛЕРГИЯ

АУТОИММУННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Патологические формы иммуногенной реактивности

ВИЧ-инфекция (СПИД)

Вирус иммунодефицита человека (одна из моделей)



Три основных пути передачи СПИДа: трансфузионный, половой, внутриутробный

- Отец, страдающий гемофилией, заразился перелитым ему препаратом крови.
- Мать заразилась банальным половым путем от мужа.
- Младший ребенок заразился от матери через плаценту.
- Старший ребенок, родившийся до заболевания родителей, здоров

(СПИД не передается бытовым путем!)

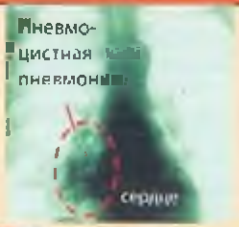
Семья ВИЧ-инфицированных

[по материалам Института вирусологии им. Д.И. Ивановского (Россия) и Пастеровского института (Франция)]

ВИЧ-инфекция
(стадии, проявления, СПИД-индикаторные болезни)

Клинические стадии (ВОЗ, 1991)	Клинические проявления
I стадия (бессимптомная)	1. Отсутствие симптомов 2. Персистирующая генерализованная лимфоаденопатия
II стадия (ранняя)	1. Потеря массы тела <10% 2. Рецидивирующая инфекция верхних дыхательных путей 3. Опоясывающий герпес в течение последних 5 лет 4. Нетяжелые поражения кожи и слизистых оболочек
III стадия (промежуточная) В крови количество $CD4^+$ лимфоцитов 200–500 в 1 мм³	1. Потеря массы тела >10% 2. Необъяснимая диарея >1 мес. 3. Необъяснимая лихорадка >1 мес. 4. Кандидоз полости рта 5. Лейкоплакия ротовой полости 6. Легочный туберкулез в течение 1 года 7. Тяжелые бактериальные инфекции (пневмония и др.)
IV стадия собственно СПИД (поздняя) В крови количество $CD4^+$-лимфоцитов 50–200 в 1 мм³	«**СПИД-ассоциированные» заболевания (суперинфекции):** 1. **Микозы** (пневмоцистоз, вызванный пневмоцистой carini (P. carini); кандидоз, криптококкоз, кокцидиоидоз). **2. Заболевания, обусловленные группой герпесвирусов** (простой герпес, опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция, Эпштейна — Барр-вирусная инфекция, саркома Капоши). **3. Бактериальная инфекция** (туберкулез, сальмонеллез, атипические микобактериозы). **4. Паразитозы** (токсоплазмоз, криптоспороидиоз). Примерно у половины больных доминирует пневмоцистная пневмония, у четверти — саркома Капоши.

P. carini — внеклеточный паразит со строгим тропизмом к легочной ткани; заселяет легкие здоровых людей с раннего детства; относится к грибам; инфекционной единицей является спорозоит, который в ткани легкого превращается в трофозоит, размножающийся делением; жизненный цикл проходит в просвете альвеол; вызывает пневмонию при иммунодефицитных состояниях. Поражение легких характеризуется инфильтрацией стенок альвеол мононуклеарами, а интерстициального пространства — плазматическими клетками. Развивающийся при этом альвеоло-капиллярный блок приводит к дыхательной недостаточности.



Саркома Капоши — «множественная идиопатическая пигментная гемангиосаркома» (М. Капоши, 1872); вызывается человеческим герпес ДНК-вирусом типа 8 (HHV8); проявляется в виде «узлов коричнево-красно-синюшного цвета»; при СПИДе в 90% случаев локализована на коже; по мере прогрессирования болезни саркома приобретает генерализованный характер с поражением различных тканей и органов: лимфоузлов, легких, печени, ЖКТ, костей, суставов…

Поллиноз (сенная лихорадка)

Пыльца (цветочные пыльцевые зерна)

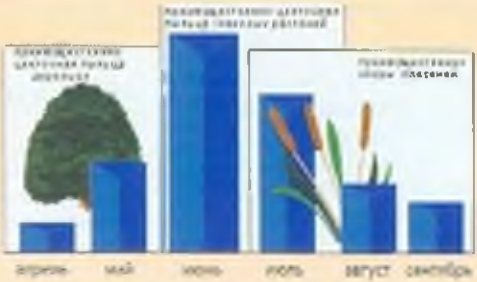
Поллиноз — встречается у 2–20% населения. Известно примерно 50 видов растений, продуцирующих пыльцу, способную вызывать поллиноз. В основном это ветроопыляемые растения, выделяющие огромные количества мелкой (∅ 0,02–0,04 мм) пыльцы, переносимой ветром на большие расстояния. Наиболее высокой антигенной активностью обладает пыльца амброзии, луговых и сорных трав.

В состав пыльцы входят:
- полипептиды
- гликопротеины
- липополисахариды
- ферменты … в т.ч.

«Фактор проницаемости» (обеспечивает проникновение пыльцевых зерен через эпителий слизистых оболочек)

Проникновению пыльцы способствует **недостаточность «местной защиты»**:

1. Наследственная:
   - дефицит секреторного JgA;
   - ⇩ продукция ингибитора фактора проницаемости;
   - ⇩ фагоцитарная активность макрофагов
2. Приобретенная: (нарушение функции мерцательного эпителия дыхательных путей при вирусных респираторных инфекциях, воздействиях физико-химических ирритантов …).



Максимальные уровни развития симптомов сенной лихорадки и присутствие аллергенов в окружающей среде (по Девису)

Поллиноз (участие тучных клеток)

1. **Сенсибилизация**:
синтез JgE и их фиксация
на базофилах, тучных и др. клетках

Иммунная система

первичный контакт

Аллерген — цветочная пыльца

Аллергены, повторно попавшие в организм

Аллерген имеет мол. массу ~10–70 кДа. Меньший размер не может обеспечить образование мостика между фиксированными на клетке молекулами JgE. Аллергены большего размера плохо проникают через барьеры (слизистые оболочки, кожу).

Тучная клетка (видно большое количество разнообразных гранул)

2. ***Разрешение***
Аллерген (здесь — пыльцевое зерно) при **повторном** проникновении в организм вызывает рецепторно-опосредованную активацию тучной клетки: стягивание белков-рецепторов для JgE, приобретение этими белками энзиматической активности, повышение проницаемости клеточных мембран, выделение предсуществующих (процесс дегрануляции) и синтез новых **медиаторов аллергии**

На базофилах и тучных клетках кожи и слизистых оболочек имеется большое количество высокоаффинных рецепторов — Fce RI (рецепторы для ***Fc*** области ***e цепи JgE***). Это клетки-мишени первого порядка для JgE.

Предсуществующие медиаторы:
- гистамин
- гепарин
- фактор хемотаксиса эозинофилов
- фактор хемотаксиса нейтрофилов
- базофильный калликреин

Амплификация действия JgE

Активация низкоаффинных JgE-рецепторов (Fce RII = = CD23) на клетках мишенях II порядка: лимфоцитах, макрофагах, тромбоцитах, эозинофилах…

Вновь синтезируемые медиаторы:
- Лейкотриены C4 и D4 (медленно реагирующее вещество анафилаксии)
- Лейкотриен B4 (хемотаксический фактор)
- Фактор активации тромбоцитов
- Тромбоксан A2…

Интенсивность аллергической реакции

Атопия (иммунологическая стадия)

Аллерген-специфический В-лимфоцит

Аллерген-специфический В-лимфоцит

«Мы должны рассматривать поступление пищи в организм не только как способ восполнения энергетических и пластических материалов, но и как АЛЛЕРГИЧЕСКУЮ АГРЕССИЮ»

А.М. Уголев

Перечень продуктов (пищевых аллергенов), выявление которых гарантирует одна из фирм с помощью своего набора для иммуноферментного анализа (определение специфических IgE):
авокадо, грибы, крабы, овес, сардины, тунец, американский сыр, зеленый горошек, креветки, огурец, свинина, устрицы, ананас, зеленый перец, кукуруза, оливки, сельдерей, фасоль, апельсин, индейка, кунжут, томаты, семена колы, форель, арахис, йогурт, курица, палтус, семена подсолнуха, цветная капуста, баклажан, кабачок, лимон, пекарские дрожжи, семена шафрана, черника, банан, камбала, лимские бобы, персик, сладкий картофель, черный чай, бобы, капуста, лосось, петрушка, сливочное масло, чеснок, брокколи, картофель, лук, пивные дрожжи, солод, чилийский перец, виноград, кешью, мед, соя, швейцарский сыр, говядина, клубника, миндаль, просо, шоколад, грейпфрут, корица, морковь, рис, творог, яйцо, гречиха, кофе, мускатная дыня, салат латук, тростник, сахар, ячмень.

Особенности JgE:

- самое низкое (по сравнению с др. Ig) содержание в крови у практически здоровых лиц;
- синтез в патогенетически значимых количествах лишь у людей с наследственной предрасположенностью;
- низкая способность нейтрализовать антитела;
- высокая цитофильность (свое действие приумножают за счет высокоаффинных рецепторов на клетках-мишенях I порядка и вовлечения в реакцию клеток мишеней II порядка);
- комплементнезависимые антитела;
- термолабильность (инактивируются в течение 1 часа при t = 56°C);
- наличие четырех константных доменов Ce1–Ce4 вместо трех у IgG, IgA и IgD;
- самый короткий (среди других Ig) период полужизни — примерно 2,5 дня.

Аллергия (проявления)

...группу веществ образуют различные клетки, принимающие участие в развитии острого воспаления и аллергических реакций немедленного типа: полиморфно-ядерные лейко-

Аллергический конъюнктивит

Ангионевротический отек Квинке

Кожная волдырная реакция (по А.Д. Адо)

циты (ПЯЛ), мононуклеар-ные клетки, тромбоциты, тучные и другие клетки. ПЯЛ являются источником: высокоактивных лизосо-мальных гидролаз, катион-ных белков, простагланди-нов, лейкотриенов, интер-лейкинов, биогенных ами-нов. Мононуклеарные клет-ки: лимфоциты, моноциты, тканевые макрофаги выра-батывают соответсвенно лимфокины и монокины, а также выделяют большое количество ферментов и др. биологически активных ве-ществ. Тромбоциты являют-ся источником: адгезивных белков, АДФ, серотонина, лизосомальных фер-ментов, факторов Виллебранда. Тучные клетки (лаброциты) вы-деляют целую «обойму» медиаторов: биогенные амины, фактор активации тромбоцитов, лей-котриены, эозинофильный хемотаксический фактор, нейтрофильный хемотаксический фактор, гепарин и др. По своей природе ме-диаторы принято объединять в следующие группы: биогенные амины, активные полипепти-ды и белки, производные полиненасы-щенных жирных кислот. В группу биогенных аминов входят гистамин и серотонин. Гистамин (основные источники — базофилы, тучные клетки) реализует свое действие через мембранные рецепторы двух типов — H_1 и H_2. Опосредуя свое влияние через H_2-рецепторы, гистамин: увеличивает продукцию простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, тромбоксана; подавляет хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофилов; снижает выделение лизосомальных ферментов; угнетает Т-киллерную активность лимфоцитов и выработку лимфокинов. Воздействуя на H_1-рецепторы, гистамин способен вызывать чувство кожного зуда, жжения, боль. Действуя через оба типа рецепторов, гистамин вызывает вазодилатацию и повышение проницаемости стенки сосудов. Серотонин (основное депо — дельта-гранулы увеличение проницаемости стен-ки...

Лабораторная диагностика аллергии — **тест на эозинофильный катионный белок** (Eosinophil Cation Protein, *ECP*).

ECP:
- входит в состав цитоплазматических гранул эозинофилов; поступает в кровь при их дегрануляции;
- стимулирует секрецию слизи в бронхах;
- тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов;
- связывает и нейтрализует гепарин...

абсолютно специфичен для эозинофилов!!!

Содержание *ECP* в крови возрастает при аллергических процессах и коррелирует со степенью их выраженности.

Атопия (методы специфической диагностики — определение JgE)

1. Кожные тесты (скарифицикационные, аппликационные, внутрикожные)

Положительная реакция Прауснитца-Кюстнера

Показанием для проведения кожных тестов являются данные анамнеза, указывающие на этиологическую роль аллергенов в развитии заболевания. Для тестирования используются серийные аллергены, содержащие 10 000 единиц белкового азота (PNU), изготовленные из пыльцы растений, домашней пыли, шерсти, эпидермиса животных и птиц, пищевых продуктов и др.

Схема проведения прямой реакции Прауснитца—Кюстнера:
Сыворотка крови (0,05–0,1 мл) больного, предположительно страдающего «атопией» → внутрикожное введение здоровому человеку (перенос JgE — пассивная сенсибилизация) → спустя 24 ч: введение в то же место аллергена → спустя 20 мин. положительная реакция (реакция уртикарного типа: волдырь, зуд, гиперемия → признаки аллергического воспаления) в случае, если использованный аллерген — причина атопической формы патологии у обследуемого больного. Отрицательная реакция свидетельствует о том, что:

1. Введенный аллерген не является причиной атопии у больного,
   или
2. Диагноз «атопия» — неверен.

2. Иммуноферментный анализ

Сыворотка больного

Это один из самых распространенных методов диагностики атопий. Метод позволяет производить количественное определение аллергенспецифических JgE в крови больного. Для анализа используются разнообразные аллергены, фиксированные на твердой основе (активированные полимеры, диски…), т.е. стандартные наборы (панели) аллергенов.

оценивается по интенсивности свечения комплекса «аллерген + специфический JgE + антитело против JgE»

3. Радиоаллергенный тест

Метод позволяет проводить количественное определение аллергенспецифических JgE в сыворотке больного.

- Аллерген, ковалентно соединенный с бумажным диском, реагирует со специфическим JgE крови больного.
- После отмывания несвязавшегося JgE добавляют радиоактивно меченный анти-JgE.
- По интенсивности радиоактивности (измеряется с помощью гамма-счетчика) образующегося комплекса: «Аллерген + Специфический JgE + Антитела против JgE» оценивают содержание JgE в крови больного.

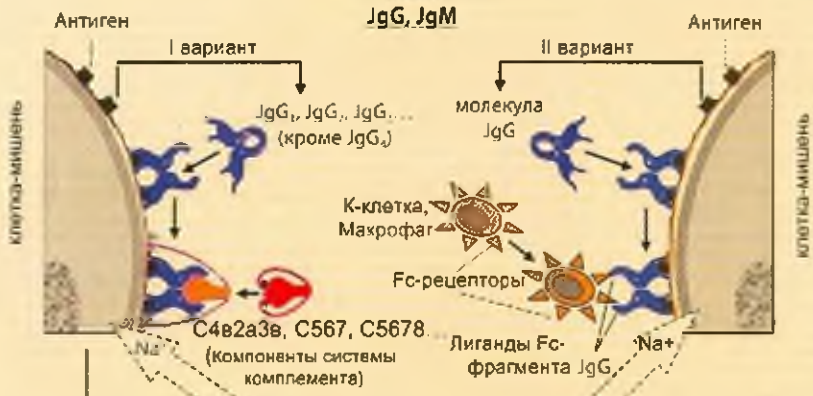
Аллергические реакции цитотоксического типа (II тип по Gell et Coombs)

Реакции развиваются, если: **Антиген — поверхностный компонент измененной клеточной мембраны или нормальной клетки в условиях лишения ее естественной изоляционной иммунологической толерантности.**

Механизмы приобретения цитолемой антигенных свойств при воздействии повреждающих факторов на клетку:
- Конформационные изменения собственных антигенов.
- Появление новых антигенных детерминант.
- Образование комплексов «собственный антиген + гаптен».

Срыв естественной изоляционной иммунологической толерантности происходит при повреждении гистогематических барьеров, отделяющих аутоантигены (ткани головного мозга, щитовидной железы, тестикул, хрусталика) от иммунной системы организма.

Иммунный ответ (2 варианта)



Повышение ионной проницаемости цитолеммы (воздействие лизосомальных гидролаз, активных форм кислорода, БАВ...)

⇓

Осмотическое набухание клетки-мишени

Комплемент-зависимый цитолиз клетки-мишени

Комплемент-независимый цитолиз клетки мишени

Аутоиммунный сперматогенез

Электронная микроскопия эякулята

Болезнь Хашимото (аутоиммунный тиреоидит)

УЗИ щитовидной железы (гетерогенность эхограммы — признак деструкции железы)

Гаптеновые (чаще всего, лекарственные) гемолитические анемии

Комплементзависимая перфорация мембраны эритроцита (видно множество мельчайших пор). Электронная микроскопия

Аллергические реакции иммунокомплексного типа (тип III по Gell et Coombs)

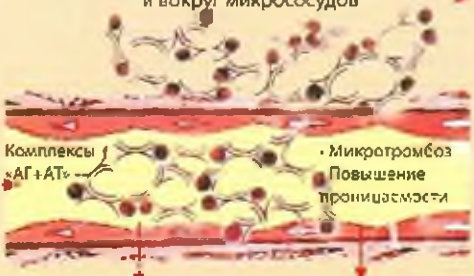
Антиген (растворимые формы!):
- Белок в большом количестве (антитоксические сыворотки, гомологичные гамма-глобулины...)
- Лекарственные препараты (пенициллин, сульфаниламиды ...)
- Пищевые продукты (молоко, яичный белок...)

Иммунный ответ

IgM IgG

IgG IgM

Образование **крупномолекулярных иммунных комплексов — преципитинов «АГ+АТ»**, их фиксация на внутренних стенках и вокруг микрососудов



Повреждающее действие иммунных комплексов связано с тем, что они недостаточно фагоцитируются вследствие:

1. **Их больших размеров** (более 19 ед. Сведберга).
2. **Их большой концентрации** (это относится к комплексам, содержащим эквивалентные количества антигенов и антител; они повреждают фильтрующие мембраны в гломерулах, сосудистой оболочки глаз, легких и др.) *или*
3. **Избыточного содержания в них антигенов /по сравнению с антителами/** (эти комплексы находятся в организме длительное время).

Основные медиаторы:

Компоненты системы комплемента (C3, C4, C5) ⇨ ⇨⇧проницаемость сосудов, ⇧фагоцитоз...

Факторы системы гемостаза ⇨ тромбообразование

Кинины ⇨⇧проницаемость мембран; ⇧адгезия, ⇧хемотаксис фагоцитов, боль...

Лизосомальные ферменты (в т.ч. протеазы) ⇨ разрушение соединительной ткани, ⇧проницаемость базальных мембран...

Биогенные амины (гистамин, серотонин)

Активные формы кислорода ⇨ ПОЛ

Иммунные комплексы

- Сывороточная болезнь
- Феномен Артюса
- Аллергический васкулит
- Гломерулонефрит (диффузный)
- Аллергические альвеолиты
- Ревматоидный артрит...

«Ягодичная» реакция (феномен Артюса). Гиперергическая воспалительная реакция с некрозом тканей; возникает как осложнение при введении различных сывороток, лекарственных средств

Аллергическая форма артрита

Отложение иммунных комплексов в клубочках ⇨ **диффузный гломерулонефрит**

Участие эффекторных Т-лимфоцитов в аллергических реакциях

Антигены — индукторы аллергической реакции туберкулинового типа (IV тип по Gell et Coombs): аутоклетки, инфицированные микробами (возбудители туберкулеза, бруцеллеза, сальмонеллеза…) или вирусами герпеса, кори; тканевые белки с малой молекулярной массой и слабовыраженной антигенностью; антропогенные низкомолекулярные химические соединения…

Пролиферация клеток-памяти (ускоряют формирование иммунного ответа на повторное воздействие антигена)

Активация Т-клеточного компонента иммунного ответа

Синтез и выделение лимфокинов (цитокинов):

- Хемокины (ИЛ-8, MIP, GRO, MCAF…) — участвуют в привлечении Т-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов в очаг воспаления.
- Фактор, активирующий макрофаги.
- Гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор.
- Интерлейкин-9 (Т-клеточный ростовой фактор для Т-лимфоцитов).
- Лимфотоксин (фактор некроза опухолей – TNF-β).
- Фактор переноса Лоуренса;
- Фактор трансформации лейкоцитов.
- Фактор репликации и созревания В-лимфоцитов.
- Фактор дегрануляции тромбоцитов и др.

ВОСПАЛЕНИЕ

Выраженная клеточная инфильтрация.
Повреждение тканей.
Экссудация → отек (незначительный).
Отложение фибрина вне сосудов

Реакция Манту является одним из основных средств диагностики туберкулеза.

Реакция выражается в развитии специфического аллергического воспаления на внутрикожное введение туберкулина; характеризуется развитием клеточной инфильтрации (в основном, Т-лимфоцитами).

Туберкулин — это «вытяжка» (пептиды, аминокислоты) из микобактерий туберкулеза (МТ), инактивированных нагреванием. Являясь аллергеном, препарат туберкулина может взаимодействовать лишь с сенсибилизированными лимфоцитами. Если организм уже имел шанс «познакомиться» с МТ, то таких лимфоцитов будет больше, воспаление — интенсивнее, а реакция — «положительной».

Аутоиммунная патология

Аутоиммунные повреждения неизмененных клеток, ДНК, клеточных и ядерных белков могут развиваться практически во всех органах и тканях организма. К аутоиммунным формам патологии относятся: ревматизм, рассеянный склероз, системная красная волчанка, болезнь Альцгеймера и многие другие тяжелые заболевания.

Основные механизмы нарушения иммунной системы,
обуславливающие развитие аутоиммунных форм патологии:

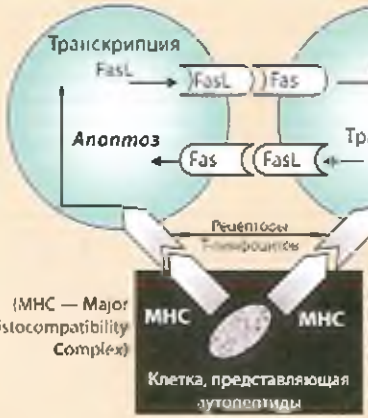
1. Мутации иммунокомпетентных клеток.
2. Наследственный или приобретенный патологический дисбаланс между иммунокомпетентными клетками (пролиферация «запретных» клонов, патологическая избыточность или недостаточность нормальных лимфоцитов).
3. Первичные или вторичные изменения в системе «идиотип-антиидиотип», т.е. в системе аутрегуляции иммунного ответа (появление «запретных» или патологический дисбаланс нормальных классов иммуноглобулинов).
4. ***Апоптоз.***

NB! Согласно современным представлениям все аутоиммунные формы патологии являются результатом принципиальных недостатков апоптоза — генетически запрограммированной элиминации аутореактивных лимфоцитов.

Активный взаимоцитолиз аутореактивных Т-лимфоцитов

Fas – рецептор (СД 95),
FasL = лиганд (СД 95L)

Пассивный цитолиз аутореактивных Т-лимфоцитов (апоптоз «по умолчанию»)



(МНС — Major Histocompatibility Complex)

Апоптоз «по умолчанию» развивается в тех случаях, когда лимфоцит получает лишь один из двух сигналов, необходимых для участия в иммунном ответе: сигнал отбора (дифференцировки) или сигнал пролиферации.

ИЛ-1
(фактор пролиферации)

Компьютерная магнитно-резонансная томография головного мозга

Интактный головной мозг

Головной мозг больного рассеянным склерозом

(Видны множественные очаги дегенерации: *обозначены стрелками*)

Иммуноферментный анализ. «Сандвич-метод»

Иммуноферментный метод (ИФМ) — *один из самых широко используемых диагностических методов в современной иммунологии*

В процессе анализа все события происходят в ячейках-лунках специальной панели (планшеты). Изготовляют такую панель, как правило, из непористого, оптически прозрачного материала (полистирола или поливинил-хлорида), на котором могут прочно фиксироваться и удерживаться (при отмывке) ***антитела или антигены — главные участники ИФМ***.

В основе ИФМ лежат иммунологические механизмы взаимодействия антигена и антитела. Особенностью метода является учет результатов этого взаимодействия с помощью ферментативной метки, вызывающей разложение субстрата с образованием окрашенного продукта, который может быть выявлен визуально или фотометрически.

Техника анализа:

1. В каждую ячейку вносят раствор, содержащий антитела, о которых заранее известно, что они отличаются высокой специфичностью по отношению к анализируемому антигену, то есть реагируют только с ним. Через некоторое время, необходимое для срабатывания механизма адсорбции, ячейки промывают. После этого в них остаются лишь антитела, сцепленные с поверхностью ячеек.
2. В ячейки вносят пробы, в которых хотят проверить наличие какого-либо антигена. При наличии антигенов они попадают в объятия антител. Образовавшиеся в таком случае комплексы «антиген-антитело» останутся в ячейках после очередной их промывки.

Как же узнать, происходило ли образование таких комплексов?
И если они образовались, то как определить наличие и количество антигена в пробе?

3. Для ответа на эти вопросы берут антитела, аналогичные тем, которые вносили в ячейки на 1-й стадии анализа и метят их ферментом. Делают это с помощью специально подобранного химического реагента, который сшивает молекулы фермента с молекулами антител. Гибридные молекулы-сцепки (конъюгаты) сохраняют активность фермента и иммунную активность. Раствор с такими конъюгатами вносят в ячейки на 3-й стадии анализа. Теперь уже меченые антитела находят «свои» антигены и соединяются с ними. Образуется нечто подобное сандвичам (англ. sandwich — бутерброд), где антигены находятся между двух антител, причем один из них с меткой.

Каким образом можно заставить метку «заговорить»?

4. Для этого в ячейки добавляют субстрат — вещество, которое под действием фермента окисляется; при этом раствор окрашивается. Интенсивность окраски непосредственно зависит от количества фермента, а оно, понятно, пропорционально количеству антигенов, удерживающих антитела с меткой.
5. С помощью фотометрии и последующей цифровой обработки на компьютерном анализаторе оценивают интенсивность окраски и, тем самым, определяют наличие и количество искомого антигена.

Типовые формы нарушения обмена воды

Нормальный (нейтральный) внешний водный баланс

0

1. Поступление H_2O:
- питьевой ~ 1,2 л
- пищевой ~ 1,0 л

2. Образование H_2O:
- оксидационной ~ 0,3 л

Всего ~ 2,5 л/сутки

Выделение H_2O:
- диурез ~ 1,5 л
- потоотделение + перспирация ~ 0,5 л
- с альвеол ~ 0,3 л
- с калом ~ 0,2 л

Всего ~ 2,5 л/сутки

Дефицит воды (л) во внеклеточном пространстве = $(Ht_{\text{должная}} - Ht_{\text{фактическая}}) \cdot Ht_{\text{фактическая}} \times 0{,}2 \times$ масса тела (кг)

где Ht — гематокрит

Гиперосмолярная форма

⇧Поступление H_2O
- экстреальные внешние условия
- чувство жажды (адипсия)
- ↓проходимость пищевода
- поражения ЖКТ ⇨ ⇩всасывание воды

Гиперосмолярная форма

⇧Выделение H_2O
- несахарный диабет
- ⇧потоотделение
- гиперпноэ
- понос, рвота (потеря гипоосмолярной жидкости)

Изоосмолярная форма

Потеря изоосмолярной жидкости
- острая кровопотеря
- плазморея (ожоговая болезнь)

Гипоосмолярная форма

⇧Потеря Na⁺ ⇨ ⇧выделение H_2O (осмотический диурез):
- ⇩ эффекты альдостерона
- ⇧введение натрийуретиков, сульфаниламидов
- почечный солевой диабет
- глюкозурия (почечная)

Общая гипогидрия (эксикоз, обезвоживание) — отрицательный внешний водный баланс

−

Перитонеальный диализ применяется при тяжелых интоксикациях эндогенного (почечная недостаточность) и экзогенного (отравление ядовитыми веществами) происхождения. Задержка жидкости с развитием **гипергидратации** — одно из осложнений диализа.

Гиперосмолярная форма

⇧Поступление гиперосмолярной жидкости (напр., морской воды)

Изоосмолярная форма

Введение в организм изоосмолярных растворов

Гиперосмолярная форма

⇧Выведение Na^+
⇩
⇩выделение H_2O
- вторичный гиперальдостеронизм

Гипоосмолярные формы

⇩Выделение H_2O
- олигурия (⇩диуреза)
- ⇧АДГ (синдром Пархона)

Гипоосмолярная форма

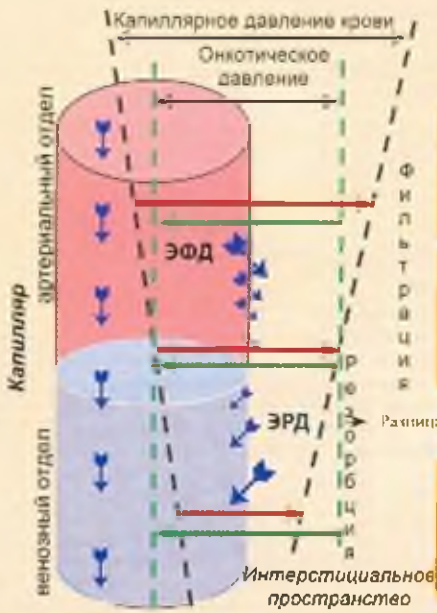
⇧Поступление H_2O (или бессолевой жидкости)
- ⇧прием воды per os
- ⇧инфузионная терапия
- ⇧промывание желудка

Общая гипергидрия (водное отравление) — положительный внешний водный баланс

+

NB! **Жажда** возникает при внутриклеточной гипогидрии (↑$P_{осм}$ внутрикл.), т.е. при общей гиперосмолярной гипо- или гипергидрии

Патогенетические факторы отека



Факторы Старлинга
(на уровне капилляров)

Клетки

✓ ЭФД — эффективное фильтрационное давление
✓ ЭРД — эффективное резорбционное давление

ЭФД (ЭРД) = ГД – ОД, где ГД — гидродинамическое давление, ОД — онкотическое давление

Разница (ЭФД-ЭРД) =1 ммHg → лимфатический сосуд

✓ ГД = Капиллярное давление крови — Гидростатическое давление жидкости в интерстиции (ткани);
✓ ОД = ОДкрови – ОДткани

А. ⇧ Венозное давление (сердечная недостаточность, повышение внутригрудного давления, сдавление или обтурация венозных сосудов...)
Б. ⇩ Гидростатическое давление в тканях (разрыхление тканей, низкое давление в норме: лежа, на боку)

Нарушения оттока лимфы
(сдавление, обтурация, спазм, гипоплазия лимфатических сосудов; ⇧ венозное давление...)

А. Гиперонкия тканей:
- ⇧распад белка (повреждения, гипоксия; тяжелое голодание организма)
- выход белка из крови при увеличении проницаемости сосудов
- ⇧гидрофильность коллоидов (выраженный дефицит тироксина, гипокальциония, нарушения КОС)

Б. Гипоонкия крови:
- ⇩синтез белка (заболевания печени, гиперкортизолизм)
- ⇧потеря белка (протеинурия; плазморея при ожогах)
- диспротеинемия (⇩соотношения между крупно- и мелкодисперсными белками: напр., при болезнях печени)

А. Гиперосмия тканей
- накопление нормально образующихся осмотически активных веществ (ОАВ) из-за ⇩ их всасывания (венозная гиперемия, воспаление, сердечная недостаточность, тромбоз)
- ⇧образование ОАВ (при распаде тканей, гипоксии)

Б. Гипоосмия крови (редко!)

⇧Проницаемость сосудов для белка:
- интенсивные вазомоторные реакции
- пассивное механическое растяжение сосудов (паралич сосудов, гиперволемия)
- воздействия на сосуды БОВ (гистамин, кинины, простагландины ...), экзогенных химических веществ (яды насекомых, змей, соединения As), физических факторов (⇧⇩t°, ионизирующая радиация); • Авитаминозы (⇩вит. С ...)
- Нарушения нервной трофики сосудистой стенки

Принципиальная схема патогенеза отеков

Диффузный гломерулонефрит (инф.-аллергич. заболевание) ↓

Сердечная недостаточность ↓

↓ сердечный выброс (венозный застой)

Гидродинамический фактор

Укус ядовитой змеи, осы, пчелы ↓

↑ проницаемость сосудов (выход белков из крови в ткани ⇨ выход H_2O из кровотока в ткани)

Мембраногенный фактор

Нефротический синдром ↓

↑ потеря белков с мочой (протеинурия)

гипоонкия крови

Истощение организма (голодание, кахексия) ↓

↑ распад белков в тканях (↑ дисперсность белков)

гиперонкия тканей

выход H_2O из кровотока в ткани

Онкотический фактор

Инициальный фактор отека

Гиповолемия → раздражение волюморецепторов (предсердия, дуга аорты, каротидные синусы) → выделение альдостерона (клубочковая зона коры надпочечников) → перекрытие всех путей выделения натрия из организма → гипернатриемия → гиперосмия крови → раздражение осморецепторов (гипоталамус) → выделение антидиуретического гормона (нейрогипофиз) → увеличение факультативной реабсорбции воды в почках → восстановление объема циркулирующей крови в условиях продолжающегося действия неустраненной причины отека — дальнейшее развитие отека.

Включение остальных четырех патогенетических факторов:

Накопление и задержка воды в тканях ⇨ сдавление венозных сосудов ⇨ повышение венозного давления

Гидродинамический фактор

↓Объемная скорость кровотока ⇨ циркуляторная/микроциркуляторная гипоксия

Нарушение процессов окисления веществ, ацидоз

Накопление БОВ (гистамин, кинины, простагландины...)

Нарушения трофики сосудистой стенки

↑Проницаемость сосудов для белков

Мембраногенный фактор

Сдавление лимфатических сосудов отечной жидкостью; венозный застой

Лимфогенный фактор

Венозный застой ⇨ ↓ вымывание из тканей осмотически активных веществ

↑Распад белков при гипоксии ⇨ ↑ дисперсность белка (↑ выход белка из крови ⇨ Π_{onk} в тканях

Онкотический фактор

Нарушение метаболизма ⇨ накопление в тканях ионов H^+, K^+ и др. (гипериония)

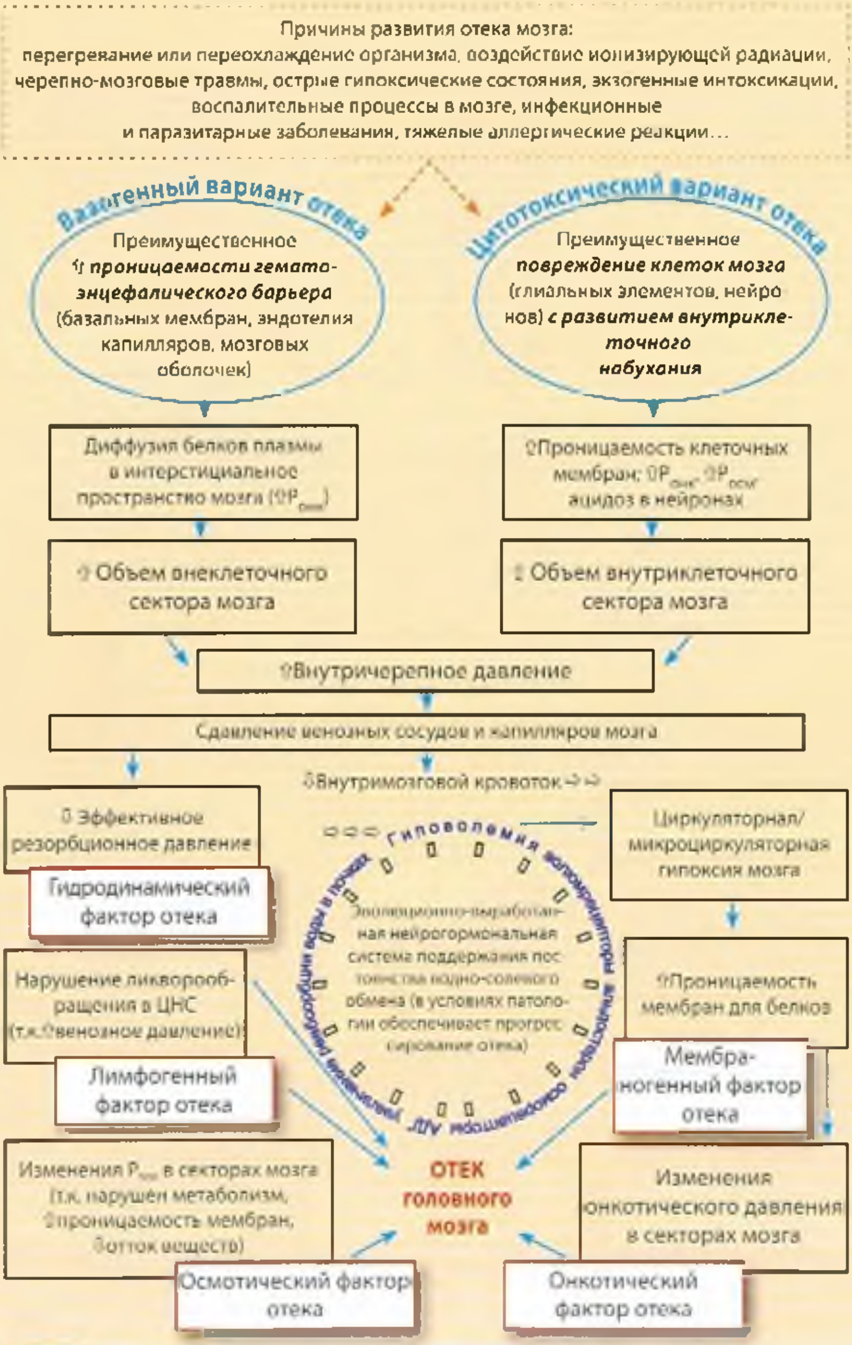
Осмотический фактор

↓

ОТЕК

Сердечный | Нефритический | Токсический | Нефротический | Кахектический...

Схема патогенеза отека головного мозга



Кислотно-основаниевый гомеостаз

Кислотно-основаниевое состояние (КОС) = соотношение активных масс кислот (протонов) и оснований (в т.ч. гидроксильных ионов) в биологических средах организма.

Закон изоосмолярности: «Осмотическое давление в средах, между которыми происходит обмен кислотами и основаниями, не изменяется».

$$pH = -lg[H^+]$$

Закон электронейтральности: «При изменениях баланса между кислотами и основаниями соотношение между анионами и катионами в данной среде не изменяется».

Взаимодействие законов изоосмолярности и электронейтральности в средах, разделенных полупроницаемыми мембранами, регламентируется правилами закона Доннана: «Распределение ионов на полупроницаемых мембранах».

$$\frac{[Cl^-]_{плазма}}{[Cl^-]_{эритр}} = \frac{[HCO_3^-]_{плазма}}{[HCO_3^-]_{эритр}}$$

$$[Cl^-]_{плазма} \times [Na^+]_{плазма} = [Cl^-]_{эритр} \times [Na^+]_{эритр}$$

Физико-химические и физиологические механизмы поддержания КОС

$$[H^+] = K \frac{[H_2CO_3]}{[NaHCO_3]}$$

(по закону Доннана)

Бикарбонатный буфер *плазмы крови*

$(NaCl_{плазма})$: Na^+ Cl^-

$\Uparrow HCO_3^-$

Эритроцит

Cl^-

K^+ HbO_2

KCl KHb O_2

H_2CO_3 → HCO_3^-

$H_2PO_4^-$ → HPO_4

Prot H^+ → $Prot^-$

H^+

Кислоты

Основания

$CO_2 + Hb$

Буферные системы плазмы крови

H^+

Окислительные процессы в тканях

Экзогенные нелетучие кислоты

Ткани

H_2CO_3

Нелетучие кислоты

CO_2

$(H^+ \cdot 2Na^+)$

$3K^+$

Метаболические процессы

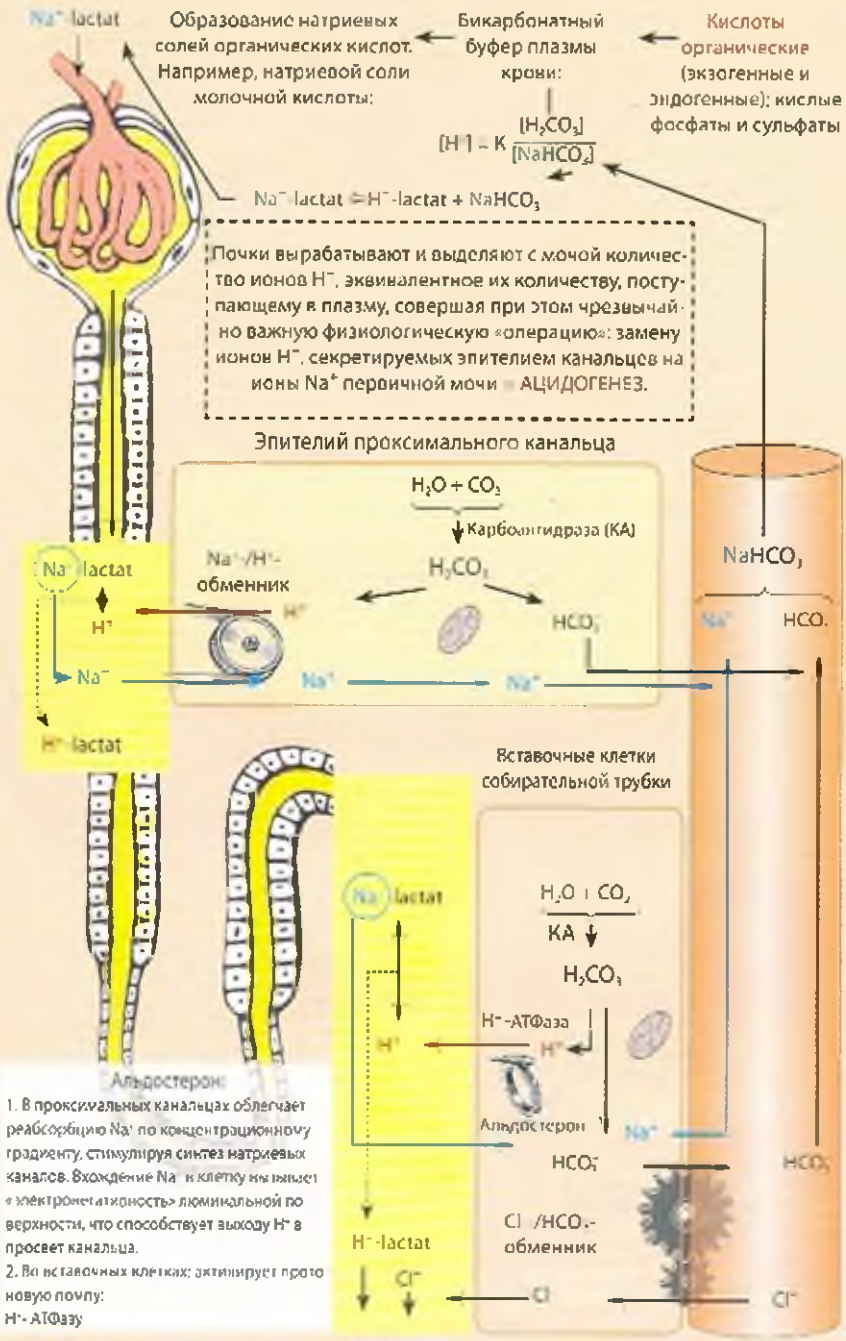
моча

Почечные механизмы поддержания КОС:

- Ацидогенез
- Аммониогенез
- Обмен Берлинера
- Дополнительная экскреция фосфатов

(по закону электронейтральности)

Почечные механизмы регуляции КОС. Ацидогенез

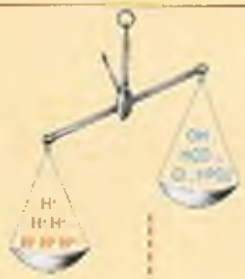


Почечные механизмы поддержания КОС (аммониогенез, обмен Берлинера)

Формы расстройств кислотно-основаниевого состояния организма

Ацидоз — типовая форма нарушения КОС организма, характеризующаяся абсолютным или относительным увеличением содержания кислот (H^+) в плазме крови.

Алкалоз — типовая форма нарушения КОС организма, характеризующаяся абсолютным или относительным уменьшением содержания кислот (H^+) в плазме крови.



I. **Газовый**

$$pH = \frac{[H_2CO_3]\uparrow}{[NaHCO_3]\uparrow}$$

II. **Негазовый:**

$$pH = \frac{[H_2CO_3]\downarrow}{[NaHCO_3]\downarrow}$$

А. **Метаболический:**
1. Кетоацидоз
2. Лактатацидоз

Б. **Выделительный:**
1. Почечный
2. Гастроэнтеральный

В. **Экзогенный**

III. **Смешанный** (сочетание I и II):

$$pH = \frac{[H_2CO_3]\uparrow}{[NaHCO_3]\downarrow}$$

I. **Газовый**

$$pH = \frac{[H_2CO_3]\downarrow}{[NaHCO_3]\downarrow}$$

II. **Негазовый:**

$$pH = \frac{[H_2CO_3]\uparrow}{[NaHCO_3]\uparrow}$$

А. **Выделительный:**
1. Почечный
2. Гастроэнтеральный
3. Дегидратационный

Б. **Экзогенный**

III. **Смешанный** (сочетание I и II):

$$pH = \frac{[H_2CO_3]\downarrow}{[NaHCO_3]\uparrow}$$

IV. **Комбинированные нарушения**
(сочетания различных форм ацидозов и алкалозов)

Ацидозы/Алкалозы

Компенсированные расстройства КОС
- pH — норма;
- клинически не проявляется

Некомпенсированные расстройства КОС:
- pH — ⇧ или ⇩;
- клинически проявляется

Почечные ацидозы (причины, виды, последствия)

I. Задержка выделения нелетучих кислот вследствие снижения клубочковой ультрафильтрации при:

✓ Уменьшении объемной скорости клубочкового кровотока (шунтирование кровотока, коллапс, рефлекторный спазм, компрессия, обтурация почечных сосудов).

✓ Диффузном гломерулонефрите.

✓ Нефросклерозе.

✓ Уремии.

Рентгеновский снимок черепа больного почечным рахитом (диффузное обеднение известью, образование кист)

II. Нарушения на уровне канальцев и собирательных трубок, т.е. при ⇩ ацидогенеза, ⇩реабсорбции HCO_3^-:

А. Надпочечниковая недостаточность (дефицит альдостерона).

Б. Канальцевый проксимальный ацидоз II типа («гиперкалиемический») [блок/дефицит карбоангидразы]:

1. Наследственная форма (синдром Лайтвуда–Олбрайта).
2. Приобретенная форма (ингибирование КА сульфаниламидами, мочегонными средствами: диакарбом, гипотиазидом.

В. Канальцевый дистальный ацидоз I типа («гиперхлоремический», т.к. снижается выведения Cl^-) [наследственный дефицит H^+-АТФазы]

⇩

синдром Баттлера–Олбрайта

Нефрокальциноз

Чувствительный маркер метаболической активности остеобластов костной ткани — концентрация остеокальцина в крови. **Остеокальцин** — наиболее важный неколлагеновый белок матрикса кости; продуцируется остеобластами; синтез зависит от вит. К и Д3.

Почечные алкалозы

Почечные алкалозы развиваются вследствие уменьшения выделения оснований с мочой

I. Гипохлоремический алкалоз

Причины возникновения:

- Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
- Первичный альдостеронизм (синдром Конна)
- Болезнь (синдром) Иценко-Кушинга
- Глюкокортикоидная терапия

введение **NaCl** **неэффективно**

Патогенез:

Гиперальдостеронизм ⇨ ⇧реабсорбция Na^+ в почках ⇨ ⇧секреция H^+ ⇨ ⇧реабсорбция HCO_3^- ⇨ ⇩выделение Cl^- с мочой (хлорурия) ⇨ «вторичная» гипохлоремия ⇨ **алкалоз «хлориднечувствительный»**

«Гипохлоремический синдром» ($Cl_{пл}$ менее 95 ммоль/л) ⇩ угроза летального исхода!

II. Гипокалиемический алкалоз

Причина возникновения:

Дефицит Na^+-/K^+-АТФазы

в дистальных отделах почечных канальцев

Наследственный → Синдром Барттера

Приобретенный (при поражении почек)

Введение KCl в больших дозах **эффективно**

Патогенез:

Первичное уменьшение реабсорбции Na^+ в дистальных отделах почечных канальцев ⇨ гипонатриемия ⇨ вторичный альдостеронизм ⇨ ⇧ выделение K^+ с мочой ⇨ гипокалиемия ⇨ компенсаторный выход K^+ из клеток ⇨ ⇧выхождение H^+ в клетки ⇨ **гипокалиемический алкалоз**

ЭКГ

Норма

Q – T_N

U

Q – T

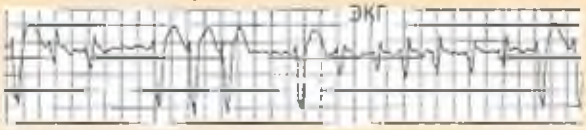
Гипокалиемия

Проявления алкалоза:

Угнетение внешнего дыхания

Повышение нервно-мышечной возбудимости из-за гипокальциемии, гипокалиемии ⇨ **тетания**

Тахикардия, падение АД, запоры, уменьшение секреции пищеварительных соков, т.к. ⇧активность β-адренорецепторов, ⇩тонус вагуса



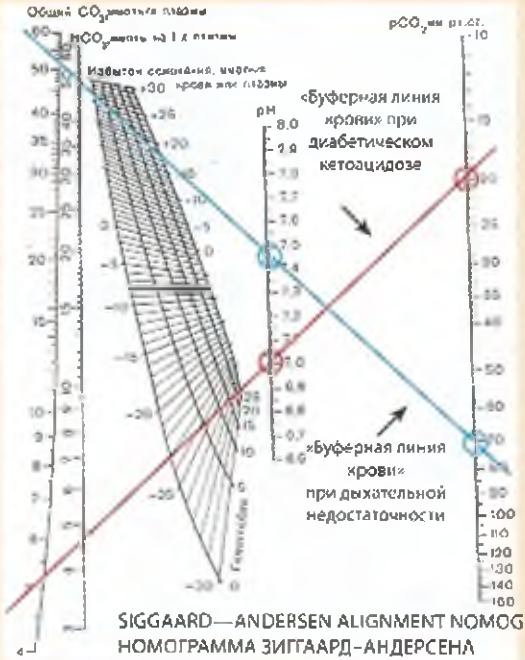
Желудочковая тахикардия, экстрасистолия при гипокалиемии

Мало калия в крови!
Мучают запоры,
В животе пучение,
Вагуса снижение!

Расчет показателей КОС

BLOOD ACID BASE VALUES / ПОКАЗАТЕЛИ КОС			
Actual pH	**Истинный pH**	**pH**	**7,35–7,45**
Carbon dioxide tension, pCO_2	Парциальное напряжение CO_2	pCO_2	34–45 mm Hg
Total CO_2	Общая CO_2	ΣCO_2	18–30 mmol/l blood
Standart bicarbonate	Стандартный бикарбонат	SB	21–25 mmol/l plasma
Buffe Base	Буферные основания	BB	45–52 mmol/l blood
Base Excess	Сдвиг буферных оснований	BE	±2,5 mmol/l blood

ΣCO_2 (сумма всех форм существования CO_2 в крови): ΣCO_2 = [HCO_3^-] + [H_2CO_3] + [CO_2 раств.],
SB — бикарбонат крови при: HbO_2 = 100%, pCO_2 = 40 mm Hg, температуре крови 38°C.
BE = BB – SBB (буферные основания при стандартных условиях) → BE — лучший показатель для оценки негазовых, в т.ч. метаболических, ацидозов!



SIGGAARD—ANDERSEN ALIGNMENT NOMOGRAM/ ЛИНЕАРИЗИРОВАННАЯ НОМОГРАММА ЗИГГААРД–АНДЕРСЕНА

Отрицательный BE = BD (base deficit), т.е. количество оснований ($NaHCO_3$), необходимое для восстановления pH крови до нормы.

Расчет $NaHCO_3$ для коррекции ацидоза:
$NaHCO_3$ (mmol/l) = масса тела (кг) × 0,3 × BD

📖 1mmol/l =

$$= mg\% \times \frac{10 \times \text{валентность}}{\text{атомный вес}}$$

Номограмма позволяет по двум измеренным показателям КОС (например, pH и pCO_2) определить остальные параметры КОС с помощью «буферной линии крови». Это прямая линия, проведенная через две установленные при измерении точки на соответствующих шкалах (в данных примерах эти точки обозначены кружками), указывает искомые значения остальных показателей КОС в точках ее пересечения с другими шкалами. Такой расчет в современных анализаторах, как правило, компьютеризирован.

Гиперурикемия. Подагра

Гиперурикемия — повышенное содержание в крови мочевой кислоты (2,6,8 — триоксипурина; лат. acidum uricum) являющейся конечным продуктом пуринового обмена. При взаимодействии мочевой кислоты с бикарбонатами и фосфатами натрия или калия образуются мочекислые соли **ураты** (син. биураты).

Патогенетически значимая гиперурикемия лежит в основе подагры.

Подагра — заболевание, возникающее в результате нарушения пуринового обмена и характеризующееся отложением уратов в суставах и/или околосуставных тканях, в костях, хрящах, сухожилиях, а также — в органах (чаще, в почках).

Стадии подагры:

1. Скрытая гиперурикемия;
2. Острый подагрический артрит с межприступными периодами;
3. Хронический подагрический артрит («тофусная подагра»)

Синтез и распад продуктов пуринового обмена

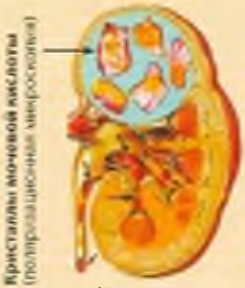
Подагра — древнейшее заболевание (описано Гиппократом), достаточно широко распространено в современном мире, особенно, среди мужчин (напр., в США подагрой страдает ≈1% населения [около 2,5 млн. человек]; из них ≈95% — мужчины; остальные — женщины и лишь в редких случаях — дети).

Tophus podagricus
(по Кен Мокетан)

Рецидивирующие острые приступы моноартрита (воспаления одного сустава с отеком, покраснением и мучительной болью) — характерный признак подагры. Обычно это 1-й предплюснофаланговый сустав стопы (наиболее «холодный» сустав: чем ниже t°, тем быстрее кристаллизуются ураты), реже — коленный, локтевой, плечевой, подъязычный суставы.

Норма МК в крови (ммоль/л)
у ♂ 0,24–0,42; у ♀ 0,16–0,36

Узел подагрический (tophus podagricus, tophus uricus). Тофусы — плотные, безболезненные на ощупь узелки (очаги фиброза) вокруг зоны отложения уратов в коже, хрящах (особенно, ушных раковин) и суставах.



Уратные камни
(указаны стрелками)

Основные причины гиперацидурикемии

- **Питание** высококалорийными продуктами (в основном, животного происхождения) — **источниками пуринов + вино красное**
- **Повышенный/ускоренный распад пуриновых нуклеотидов** (гибель клеток при лейкозных бластных кризах, рабдомиолизе, миеломной болезни, псориазе, гемолитической анемии…).
- **Наследственные дефекты пуринового обмена**: избыток ФРПФ синтазы; дефицит ГФРТ (↓ метаболизации гипоксантина).
- **Уменьшение выделения уратов почками:** ↓ клубочковой фильтрации МК (при уремии); ↓ канальцевой секреции МК (при метаболических ацидозах из-за слабой конкуренции МК с органическими кислотами за переносчики); ↑ дистальной канальцевой реабсорбции МК (при гиперпаратиреозе, синдроме Барттера).

При тяжелой форме подагры часто развивается **нефролитиаз**, реже — **тубулоинтерстициальный нефрит** (отложение уратов в интерстиции и кристаллов МК в канальцах). В дальнейшем может развиться нефросклероз и уремия («подагрическая почка») с артериальной гипертензией.

Углеводный обмен и его регуляция

Углеводы алиментарные (полисахариды, дисахариды)

кишечник

Моносахариды

Всасывание глюкозы в кровь (1)

Глют-2

Фильтрация глюкозы

Реабсорбция глюкозы (9)

Глют-2

почка

Кровеносный сосуд

Базальный, учредительный захват глюкозы во всех тканях обеспечивается рецепторами облегченной (по градиенту концентрации) диффузии — **ГЛЮТами-1,3**

Поступление глюкозы в клетки (2)

глюкоза

глюкоза

ГЛЮТы-транспортеры (рецепторы) глюкозы

Утилизация глюкозы в клетках

Гликогенез (3)

Окисление в цикле трикарбоновых кислот (4)

Ацетил ко А

Липогенез (5)

Пентозофосфатный путь окисления

Пластические процессы (6)

Глют-2

печень

Гликогенез

Глюконеогенез (7)

Гликогенолиз (8)

Инсулин контролирует активность ГЛЮТ-4 !!! (гораздо в меньшей степени — Глют-1)

Эффекты инсулина

Стимуляция процессов: 1–6, 9

Торможение процессов: 7, 8

Инсулинзависимые клетки:

- **Миоциты** (миокард, скелетные мышцы)
- **Адипоциты** (жировая ткань)

Инсулин

Инсулиноза

Глюкоза

γ-глобулин

Антитело

Соматотропный гормон

Адреналин

Глюкагон

Гидрокортизон

Эффекты гипергликемизирующих гормонов

Адреналин, глюкагон: ⇧8, ⇩3, 5

Тироксин: ⇩5, ⇧адреналовые эффекты	Глюкокортикоиды: ⇧7, пермиссивное (разрешающее) действие (по отношению к адреналину, глюкагону): ⇧8	Соматотропный гормон: ⇩2, ⇩3

Гипогликемические состояния

ВИДЫ гипогликемий

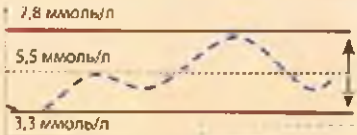
Первичные (наследственные):

А. НАРУШЕНИЯ ДЕПОНИРОВАНИЯ ГЛИКОГЕНА **(АГЛИКОГЕНОЗЫ)**
- дефицит/блок гликогенсинтетазы

Б. НАРУШЕНИЯ РАСЩЕПЛЕНИЯ ГЛИКОГЕНА **(ГЛИКОГЕНОЗЫ — «болезни накопления»)**:
1. Болезнь **ГИРКЕ** (гликогеноз 1-го типа; гепатонефромегальный гликогеноз)
   - дефицит глюкозо 6 фосфатазы
2. Болезнь **ПОМПЕ** (гликогеноз 2-го типа; генерализованный гликогеноз)
   - дефицит 1,4-глюкозидазы
3. Болезнь **Мак-Ардля** (гликогеноз 5 го типа; мышечный гликогеноз)
   - дефицит мышечной фосфорилазы…

Вторичные (симптоматические)

1. АЛИМЕНТАРНАЯ
   - голодание
2. ПЕРЕГРУЗОЧНАЯ
   - интенсивная физ. нагрузка
3. НЕЙРОГЕННАЯ
   - стресс
   - расстройства ВНД
4. ЭНДОКРИННАЯ
   - инсулома
   - надпочечниковая недостаточность
5. ПОЧЕЧНАЯ
   - почечная глюкозурия (из-за нарушения реабсорбции глюкозы)



Пределы нормального уровня глюкозы в крови

Уровень глюкозы:
Натощак = 3,3–5,5 ммоль/л (60–100 мг%)
После еды = м.б.↑ до 7,8 ммоль/л

Снижение уровня глюкозы в крови до 60–50 мг%

Субстратное голодание головного мозга

ПРЕКОМА (предвестники):
- тревожное состояние, чувство страха
- чувство голода
- диспептические явления (тошнота, рвота)
- повышенная потливость
- мышечная дрожь
- тахикардия
- артериальная гипотензия
- головная боль

Уровень глюкозы ≤30–40 мг%

Гипогликемическая КОМА (признаки):
1. Мышечная слабость
2. Гиперкинезия (тремор, судороги)
3. Мышечная гипертония
4. Мидриаз (расширение зрачков)
5. Диспептические явления (тошнота, рвота)
6. Дыхание Чейна–Стокса (м.б. — N)
7. Повышенное потоотделение

Сахарный диабет. Основные формы

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (СД) — это состояние хронической гипергликемии, обусловленное воздействием многих экзогенных и эндогенных (гл. обр. генетических) факторов, нередко дополняющих друг друга (комитет экспертов ВОЗ по СД,1985).

СД — типовая форма патологии, патогенетическую основу которой составляет гипоинсулинизм, приводящий к нарушению всех видов **обмена веществ**, развитию **микро- и макроангиопатий и иммунной недостаточности**.
Общая заболеваемость СД = **1,0–6,0%**:
Среди лиц с избыточной массой тела – **10,0–30,0%** (ВОЗ,1985)

ИЗСД
(конкордантность у монозигот = = 25–50%)

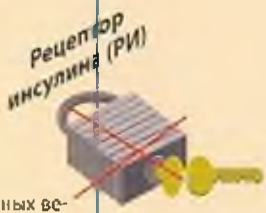
Дефицит инсулина
(абсолютная инсулиновая недостаточность)

Клинические классы сахарного диабета
1. ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫЙ – ИЗСД, ТИП I (до 10% всех больных СД)
2. ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫЙ – ИНСД,ТИП II (до 85% всех больных СД):
а) у лиц с ожирением = 90%
б) у лиц без ожирения =10%
3. СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ:
а) СД, связанный с белковым голоданием.
б) СД, связанный с заболеваниями поджелудочной железы
в) СД, связанный с эндокринопатиями:
- гиперкортицизм
- гиперальдостеронизм
- тиреотоксикоз
- глюкагонома
- феохромацитома

г) СД, связанный с приемом лекарственных веществ, интоксикациями (аллоксан, глюкокортикоиды, вакор-средство)

ИНСД
(конкордантность у монозигот достигает 100%)

ФАКТОРЫ РИСКА:
- переедание
- ожирение
- гиподинамия



Инсулинорезистентность
(относительная инсулиновая недостаточность)

Формы ИЗСД
1. АУТОИММУННАЯ (HLA B8 DR3)
- антитела к островковым клеткам и другим тканевым элементам
2. ВИРУСИНДУЦИРОВАННАЯ (HLA B15-DR4)
- β-цитотропные вирусы (краснуха, эпидемический паротит, эпидемический гепатит…)
3. КОМБИНИРОВАННАЯ (HLA B8 DR3/B15-DR4)
4. МЕДЛЕННОПРОГРЕССИРУЮЩАЯ (MODY) – взрослый тип начала диабета у молодых
- аутосом. домин. дефицит гексокиназы IV

Особенности ИЗСД
- юный возраст больных
- дефицит инсулина
- исхудание
- склонность к кетоацидозу

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

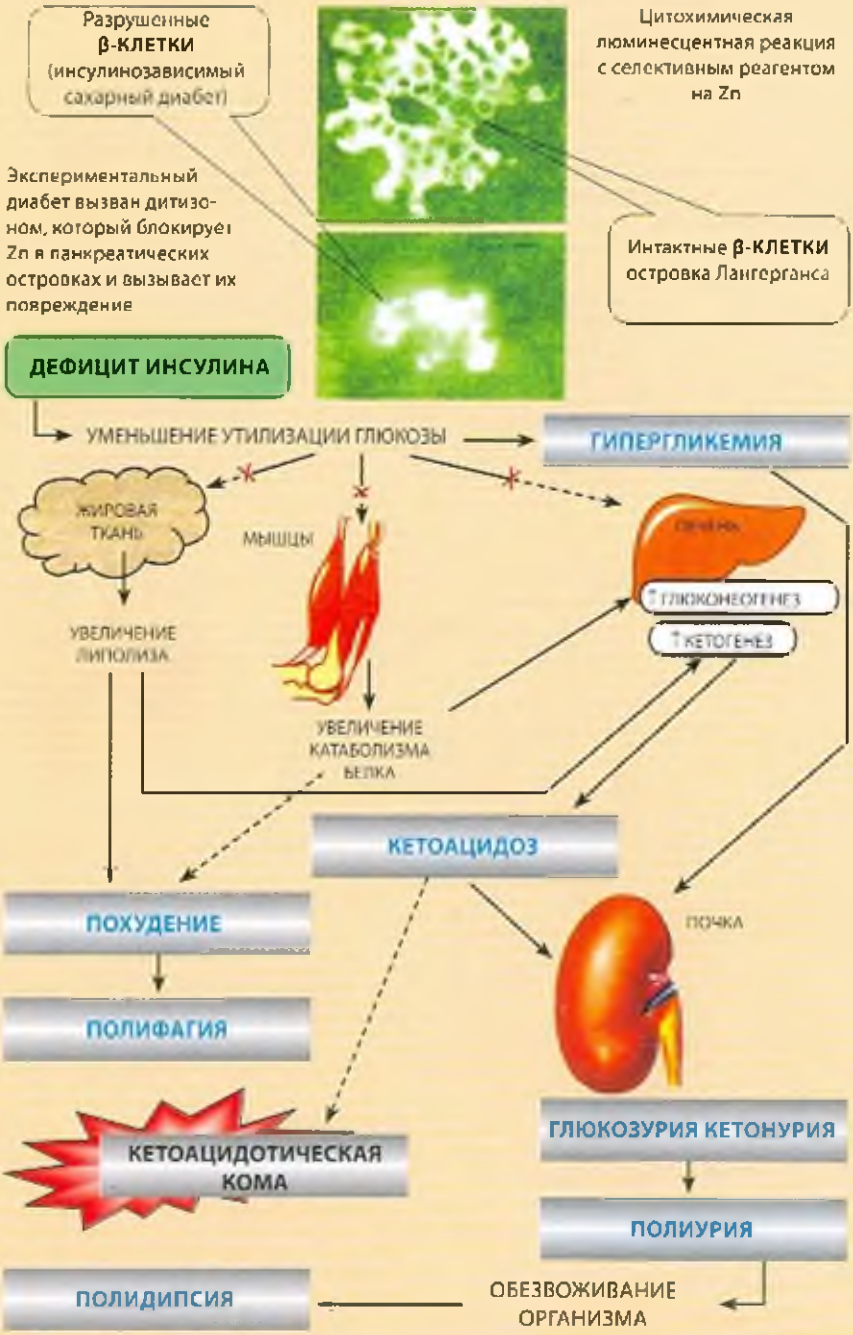
1. ПОВЫШЕННЫЙ РАСХОД РИ

2. СНИЖЕНИЕ АФФИННОСТИ РИ

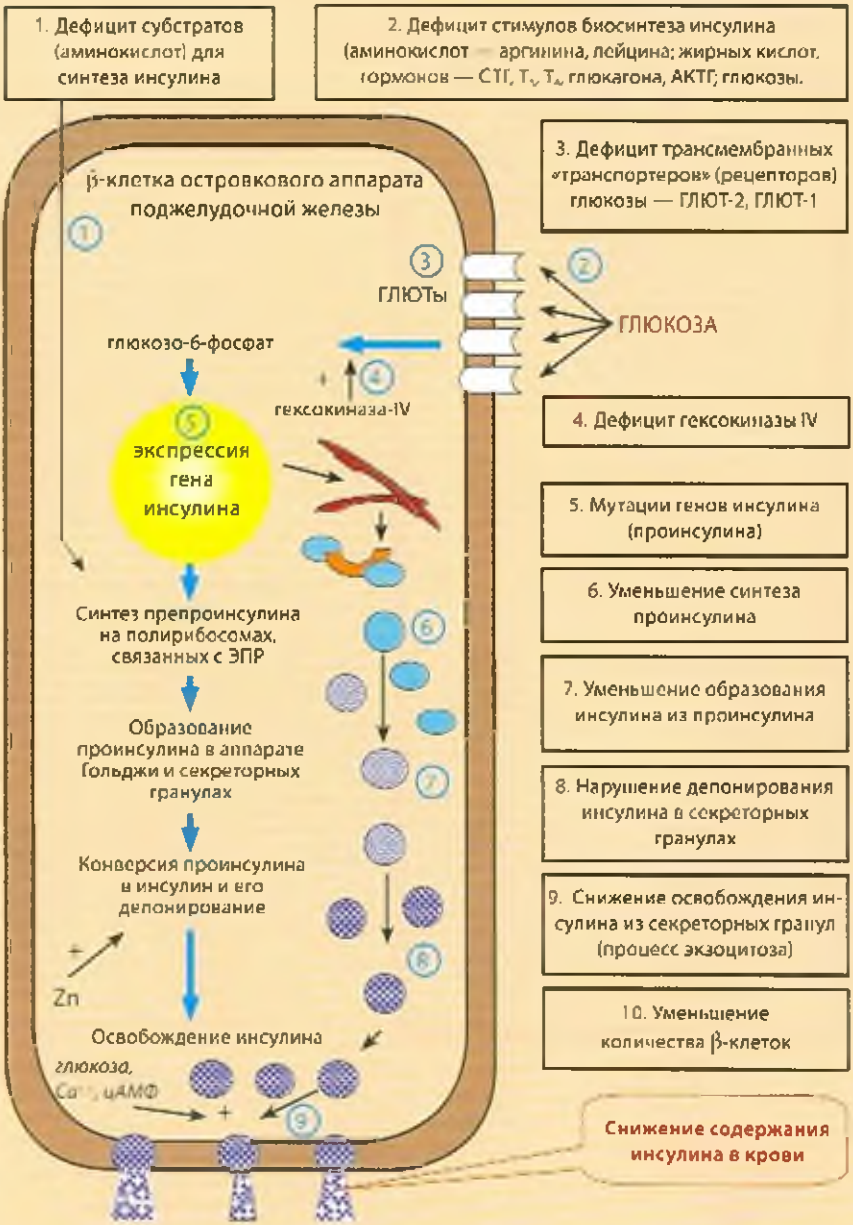
3. РАСХОЖДЕНИЕ РИ НА ПОВЕРХНОСТИ ГИПЕРТРОФИРОВАННЫХ КЛЕТОК

4. ВЫРАБОТКА АДИПОЦИТАМИ ФНО-α
↓
СНИЖЕНИЕ АКТИВНОСТИ ТИРОЗИНОВЫХ ПРОТЕИНКИНАЗ

Гипоинсулинизм (снижение эффектов инсулина)



Абсолютная («панкреатическая») инсулиновая недостаточность (причины и механизмы развития)



Относительная инсулиновая недостаточность. Феномен инсулинорезистентности

Рецептор инсулина (РИ) – тирозиновая протеинкиназа

Гидрофильные каналы увеличивают внутриклеточное поступление глюкозы в 30–40 раз

Инсулинорезистентность — «ареактивность» клеток-мишеней к инсулину (причины и механизмы развития)

А. *Дефицит РИ:*
1. Повышенное использование РИ
2. Недостаточный синтез РИ вследствие:
- Генетических дефектов
- Ингибирующего действия ФНО-α
3. «Расхождение» РИ по поверхности гипертрофированных клеток (например, адипоцитов)

Б. 0 *Афинность РИ к инсулину:*
1. Конформационные генетически детерминированные дефекты РИ
2. Блокирование РИ антителами

В. *Пострецепторные механизмы:*
1. Дефицит цитоплазматических белков субстратов РИ
2. Нарушения протеинкиназного каскада
3. Нарушения синтеза и транслокации ГЛЮТ-4

Микро- и макроангиопатии при сахарном диабете

Примерно 20% всех больных с недостаточностью кровообращения — это больные сахарным диабетом.

Высокий риск развития сосудистых осложнений (микро-и макроангиопатий) при сахарном диабете II типа явился основанием для Американской Кардиологической Ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Микроангиопатии

(поражения микрососудов различных органов и тканей: почек, сетчатки, нервной ткани и др.)

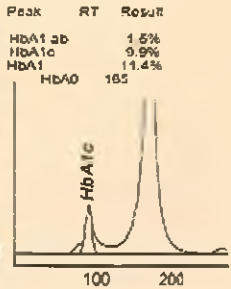
↓

диабетическая ангионефропатия
диабетическая ретинопатия
диабетическая нейропатия

Глазное дно больной сахарным диабетом II типа

Механизмы развития микроангиопатий:

- отложение в сосудистой стенке многоатомных сахароспиртов — сорбита, маннита и др. (активация альдозоредуктазы)
- гликозилирование сосудистой стенки
- инфильтрация сосудистой стенки белками острой фазы
- снижение образования эндотелиального релаксирующего фактора — оксида азота
- снижение активности Na^+/K^+- и Ca^{2+}-зависимых АТФ-аз (ионный дисбаланс) ⇨ стойкая вазоконстрикция
- снижение анионного заряда эндотелиальных клеток, способствующее адгезии тромбоцитов
- уменьшение соотношения простациклины/тромбоксаны ⇨ микротромбозы



Экспресс - определение гликилированного гемоглобина (метод ионообменной хроматографии)

Макроангиопатии

(атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга, сердца, почек, нижних конечностей…)

↓

- инсульты
- инфаркты
- «диабетическая стопа»

Диабетическая стопа

Механизмы развития макроангиопатий:

1. **Отложение холестерина в сосудистой стенке вследствие :**
   - гиперхолестеринемии;
   - уменьшения в крови фосфолипидов;
   - повышения в крови липопротеидов низкой плотности;
   - снижения липолитической активности сосудистой стенки;
   - уменьшения липокаина в крови…
2. **Активация тромбообразования.**
3. **Пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки.**

Комы при сахарным диабете

	Виды		
	Гиперосмолярная	**Кетоацидотическая**	**Лактатацидотическая**
Патогенетические факторы	Гипергликемия (резко выраженная!) • Гипернатриемия, гиперхлоремия, гиперазотемия • Дегидратация головного мозга • Нарушения мозгового кровообращения • Энергодефицит головного мозга	Гиперкетонемия (кетоацидоз!) • **Гипергликемия** (умеренная) • Дегидратация головного мозга • Ионный дисбаланс • Энергодефицит головного мозга	Гиперлактацидемия (лактатацидоз!) • Ионный дисбаланс • **Гипергликемия** (незначительная) • Энергодефицит головного мозга
Характерные проявления	✓ Сухость кожи и слизистых оболочек ✓ Мышечная гипертония ✓ Судороги ✓ Арефлексия ✓ Артериальная гипотензия ✓ Тахипноэ ✓ Миоз ✓ Гипотония глазных яблок	✓ Запах ацетона в выдыхаемом воздухе ✓ Сухость кожи и слизистых оболочек ✓ Мышечная гипотония ✓ Гипорефлексия ✓ Артериальная гипотензия ✓ Дыхание Куссмауля ✓ Миоз ✓ Гипотония глазных яблок	✓ Двигательное возбуждение ✓ Диспептические явления (тошнота, рвота) ✓ Артериальная гипотензия (м.б. коллапс) ✓ Брадикардия ✓ Дыхание Куссмауля

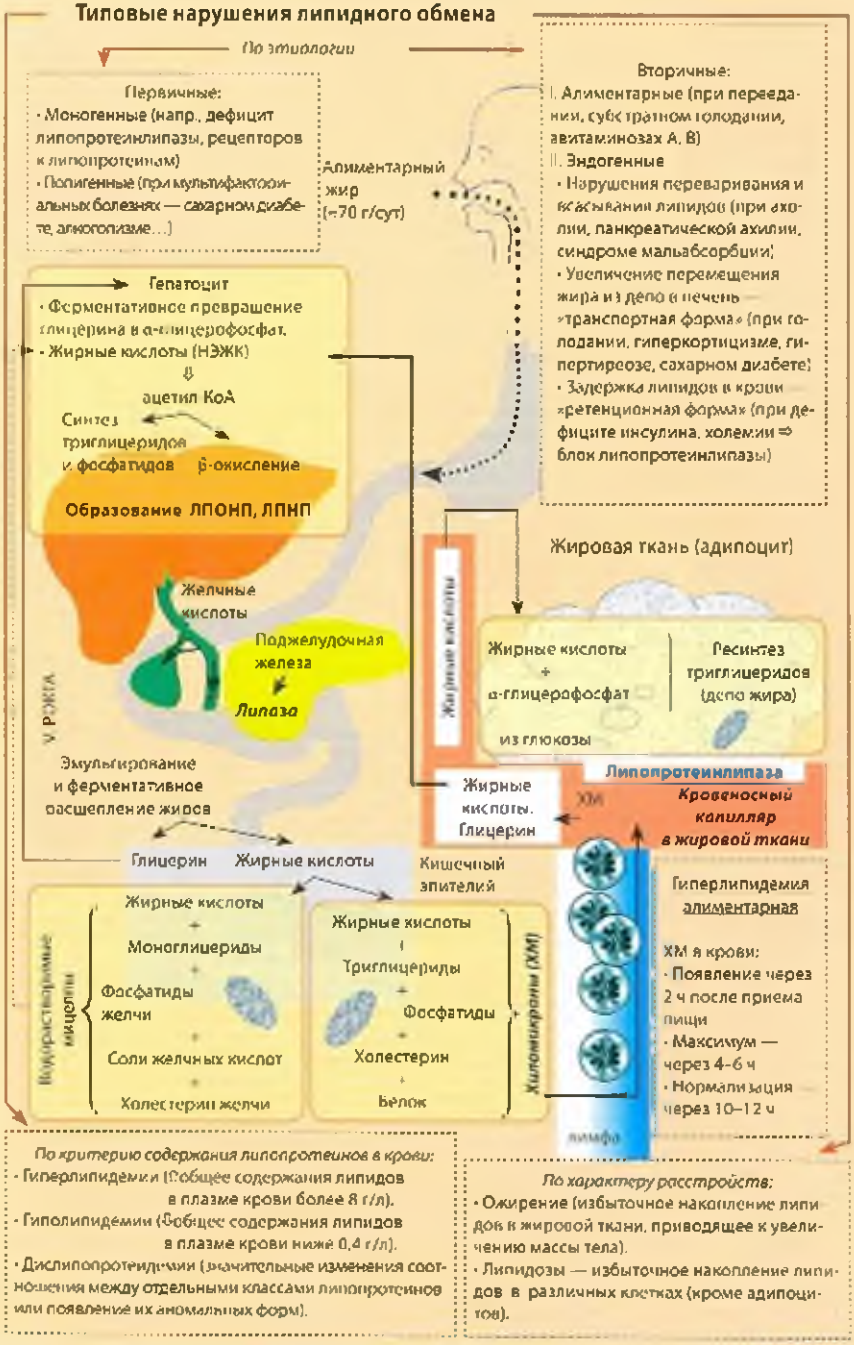
Нанесение капли крови на тест-полоску глюкометра

Определение уровня глюкозы в крови с помощью **ГЛЮКОМЕТРА**

Шприц-ручка для инъекций инсулина

При проведении инсулинотерапии (особенно, при гиперосмолярной коме) следует учитывать высокую чувствительность клеток-мишеней к инсулину вследствие, гл. образом, увеличения количества инсулиновых рецепторов: «чем меньше гормона, тем больше к нему рецепторов, и наоборот». Игнорирование этой закономерности может обусловить переход гипергликемической комы в гипогликемическую (даже при введении точно рассчитанной дозы инсулина!).

Жировой обмен и его расстройства



Синтез, структура и роль липопротеидов

Экзогенные жиры

Эндотелий кровеносного капилляра

Хило-микроны

Лимфа

Хило-микроны

ТГ

ТГ

Липопротеинлипаза

Жирные кислоты

Триглицериды — эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот. По своей энергетической ценности вдвое превосходят глюкозу и другие моносахариды.

Ремнанты ЛППП

Синтез

ЛПОНП

ЛПНП

Хиломикроновые ремнанты (остаточные частицы)

ЛПВП 1

ЛПНП

Синтез кортикостероидов

ХС

Желчь

ЛПВП 2

ТГ

Излишки холестерина

Жировое депо

Атеросклеротические бляшки

Модифицированные ЛПНП

Синтез эстрогенов и андрогенов

Классы липопротеидов

Хиломикроны | ЛПОНП | ЛПНП | ЛПВП

Фосфолипиды

Аполипопротеиды

Триглицериды (ТГ)

Холестерин (ХС)

Гиперлипопротеинемии (ГЛП): I, IIa, IV и V типов [по Fredrikson]

ГЛП			Причины развития		Содержание в крови		Характерные клинические проявления
Типы	повышен уровень липопротеидов	% от ГЛП	первичные формы	факторы риска	холестерин	триглицериды	
ГЛП I типа (семейная хиломикронемия)	• Хиломикронов	≤1	АР[1] дефицит липопротеинлипазы	• Хиломикронемия • Дефицит гепарина (системная красная волчанка)	Норма	⇧⇧⇧	Абдоминальные колики; эмболия и ишемические некрозы pancreas; ксантомы на спине, плечах, ягодицах
ГЛП V типа	• Хиломикронов • ЛПОНП	≤5	АР дефицит апо-С II	• Алкоголизм • Повышение синтеза ЛПОНП в печени	⇧⇧	⇧⇧⇧	Аналогичны проявлениям ГЛП I типа, но возникают позже и менее выражены
ГЛП IIa типа	• ЛПНП	10	АД[2] дефект/дефицит рецепторов к апо-В100 ЛПНП или дефект апо В100	• Повышение уровня глюкокортикоидов (гиперкортицизм) • Гипотиреоз	⇧⇧	Норма	Ишемическая болезнь сердца; ксантомы ахиллова сухожилия и сухожилия четырехглавой мышцы бедра
ГЛП IV типа (семейная эндогенная гипертриглицеридемия)	• ЛПОНП	45	АД увеличен синтез апо-В (?)	• Алкоголизм • Хрон. стресс • Остр. панкреатит • Пероральные эстроге-новые контрацептивы	Норма или ⇧	⇧⇧	«Метаболический Х-синдром»: ожирение, сахарный диабет, стеатоз печени

[1] АР — аутосомно-рецессивный тип наследования.
[2] АД — аутосомно-доминантный тип наследования.

«Метаболический Х-синдром»
(«Raeven's синдром», Raeven G., 1989)

- Первичная (генетическая) инсулинорезистентность.
- Гиперинсулинемия (вторичная).
- Снижение толерантности к глюкозе (сахарный диабет II типа).
- Артериальная гипертензия.
- Висцеральное (абдоминальное) ожирение.
- Нарушения системы гемостаза (⇧фибриноген, ⇧активность ингибитора тканевого плазминогена).
- Гиперурикемия (⇧мочевая кислота в крови)

Гиперлипопротеинемии IIb и III типов [по Fredrikson]

ГЛП			Причины развития		Содержание в крови		Характерные клинические проявления
Типы	повышен уровень в крови	% от ГЛП	первичные формы	факторы риска	холестерин	триглицериды	
ГЛП IIb типа	• ЛПНП • ЛПОНП	40	АД[1] дефект рецепторов к апо-B100 ЛПНП и ЛПОНП	• Диета, обогащенная жирами и холестерином • Алкоголизм • Табакокурение	↑↑↑	↑↑	Ускоренный атеросклероз, стеатоз печени, незначительный ксантоматоз
ГЛП III типа (дис-бета-липопротеинемия)	• ЛППП: β-ЛПОНП	≤1	АР[2] дефект апо E (апо-E2)	• Гипотиреоз • Сахарный диабет • Алкоголизм • Ожирение	↑↑	↑↑↑	Распространенный атеросклероз (коронарный, абдоминальный, церебральный, почечный и сосудов конечностей)

[1]АД аутосомно-доминантный тип наследования.
[2]АР аутосомно-рецессивный тип наследования.

Рентгенограммы подвздошной артерии, пораженной атеросклерозом: до лечения (А), после лазерного воздействия на атеросклеротическую бляшку (Б)

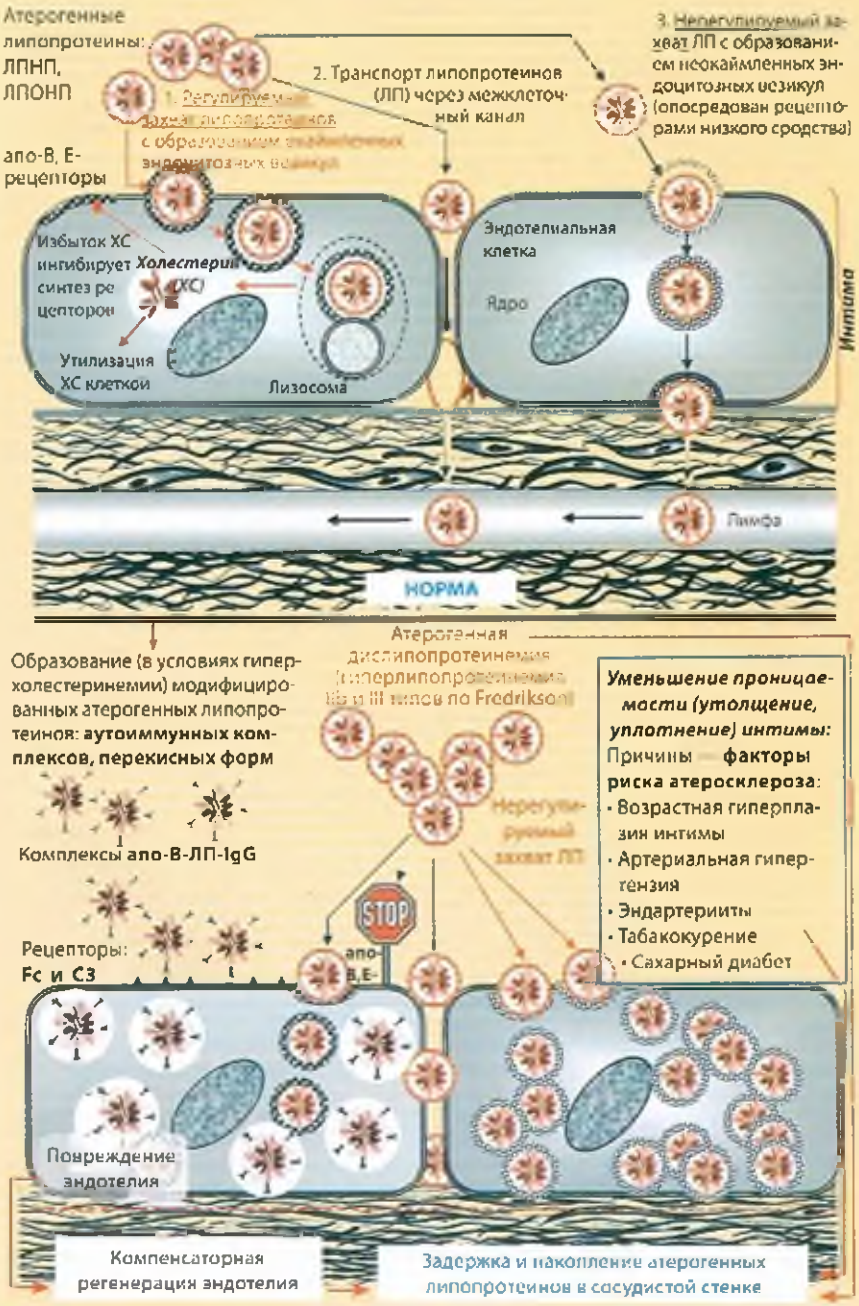
Двухстороннее атеросклеротическое поражение магистральных сосудов голени

(тепловизионная диагностика)

Внутренняя поверхность сосуда, с которой лучом лазера устранили атеросклеротическую бляшку (*пунктиром обозначены ее размеры до операции*)

(Институт сердечно сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева)

Клеточно-молекулярные механизмы транспорта и накопления липопротеинов в сосудистой стенке



Атеросклероз
(патогенез поражения сосудистой стенки)

Атерогенная гиперлипопротеинемия

Образование аутоантител против апо В-ЛП в условиях гиперхолестеринемии

Нерегулируемый захват аутоиммунных комплексов «апо-В-ЛП-IgG» эндотелиоцитами при участии Fc и C3-рецепторов

Активизация нерегулируемого эндоцитоза нативных атерогенных липопротеинов (АЛП) с помощью рецепторов низкого сродства

Уплотнение интимы в условиях действия факторов риска атеросклероза

Уменьшение оттока АЛП из сосудистой стенки

Задержка и накопление АЛП в интиме артерий

Образование ***модифицированных*** («испорченных») ***АЛП*** вследствие их задержки: АЛП гликозилируются, комплексируются с белками, Ig; подвергаются свободно-радикальному окислению, ограниченному протеолизу

Неограниченный захват (при участии ***«scavenger»*** (англ. — мусорщик) ***рецепторов***) макрофагами модифицированных АЛП с целью их удаления из интимы

Миграция моноцитов в область накопления липопротеинов

Синтез хемотаксических факторов

Синтез ИЛ-1, ФНО активированными макрофагами

Экспрессия адгезивных молекул на эндотелиоцитах под воздействием ИЛ-1, ФНО

Синтез ростовых факторов для фибробластов и ГМК

Трансформация клеток, захвативших ЛП (моноциты/макрофаги, ГМК, миогистиоциты) в ***пенистые клетки***

Разрастание соединительной ткани

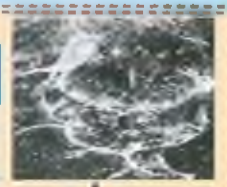
• При атерогенезе «контрактильные» гладкомышечные клетки (ГМК) сосудистой стенки превращаются в пролиферативный «синтетический» фенотип ГМК

Так выглядят ГМК в бляшке

Процесс дегенерации (лизис и фрагментация волокнистых структур; разрушение пенистых клеток)

Липидное пятно

Очаговый некроз



А так выглядит туманность Гама

Прогрессирующая атеросклеротическая бляшка

Осложненное поражение

Фиброзная бляшка

Регрессия (от лат. regressus — обратное движение)

Гиполипопротеинемии

Виды гиполипопротеинемий

Первичные (наследственные)

Вторичные (приобретенные)

Причины возникновения:
- Субстратное голодание
- Ахолия
- Панкреатическая ахилия
- Синдром мальабсорбции

I. Дефицит апо-В:

А. Абеталипопротеинемия
(аутосомно доминантный тип наследования)

↓ Образование: ХИЛОМИКРОНОВ, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП

Проявления

Нарушение всасывания и транспорта экзогенных триглицеридов
Гиперфункция сальных желез ⇒ steatos (греч. steatos — жир) — патологические изменения кожи (обычно лица, волосистой части головы, межлопаточной области); (син. жирная себорея (от лат. sebum-сало, греч. rhoia — истечение))
Нарушение миелинизации нервных структур ⇒ неврологические расстройства
Уменьшение всасывания жирорастворимых витаминов: А, Д, Е, К ⇒ полигиповитаминоз
Акантоцитоз ⇒ гемолитическая анемия

Акантоциты
(от греч. akantha — шип)
Морфологически измененные эритроциты (характерно: наличие 5–10 хаотически расположенных отростков разной длины и толщины) — результат нарушения структуры мембраны

Б. Гипобеталипопротеинемия
(аутосомно рецессивный тип наследования)

Всасывание и транспорт триглицеридов и жирорастворимых витаминов практически не нарушены
Атеросклероз отсрочен

II. Дефицит апо-А:

Анальфабеталипопротеинемия
[Тэнжирская болезнь]
(аутосомно-рецессивный тип наследования)

↓Образование ЛПВП

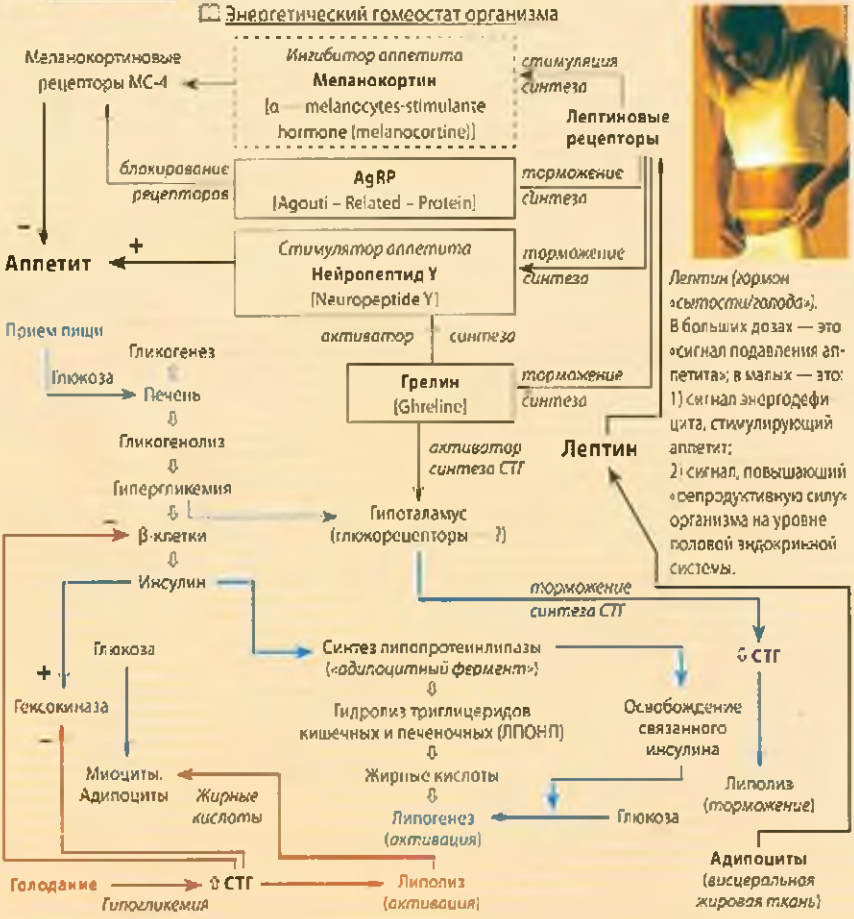
Раннее (в 10–15 лет!!!) развитие атеросклероза

Факторы, стимулирующие синтез ЛПВП:
- Фолликулин
- Лекарственные препараты, повышающие активность липопротеинлипазы
- Умеренная физическая нагрузка
- Продукты питания с повышенным содержанием ненасыщенных жирных кислот

Энергетический гомеостат. Нервно-психическая анорексия

Нервно-психическая анорексия — это форма патологии, характеризующаяся сознательным ограничением питания с целью похудения. Как правило, она возникает у подростков (чаще у девушек 14–16 лет). Поначалу больные тщательно скрывают от родителей как мотивы своего поведения, так и способы похудения. Но даже достигнув значительной потери веса, не бывают этим удовлетворены. Упорно продолжают худеть, используя клизмы, слабительные, изнуряющие физические нагрузки и т.п., доводя себя до крайней степени истощения.

Энергетический гомеостат организма



Лептин (гормон «сытости/голода»). В больших дозах — это «сигнал подавления аппетита»; в малых — это: 1) сигнал энергодефицита, стимулирующий аппетит; 2) сигнал, повышающий «репродуктивную силу» организма на уровне половой эндокринной системы.

Попадая в лечебное учреждение девушки нередко ведут себя весьма агрессивно, отказываются от пищи, что вынуждает применять кормление через зонд. При этом, с одной стороны, они понимают, что выйти из больницы смогут только когда наберут вес до уровня, при котором прекратились менструации. С другой — им трудно смириться с потерей «идеальной» фигуры, ради которой они жертвовали своим здоровьем. Каждое взвешивание для них пытка, каждый набранный килограмм веса — трагедия. Полное выздоровление отмечается лишь ~ у 50% больных, у 20% — шансов выздороветь практически нет.

Первичное (генетически-детерминированное) ожирение

Ожирение — типовая форма патологии, характеризующаяся избыточным отложением жира в организме вследствие абсолютного (по сравнению с нормой) или относительного (по сравнению с липолизом) увеличения липогенеза в адипоцитах.

Индекс массы тела (индекс Кетле) **[ИМТ]** $= \frac{\text{Масса тела (кг)}}{\text{Рост (м}^2\text{)}} = 20{,}0 - 23{,}8$ (N)

Степени ожирения:
I. ИМТ = 27–30
II. ИМТ = 30–40
III. ИМТ > 40

Индекс талия/бедро [ИТБ] $= \frac{\text{Окружность талии}}{\text{Окружность бедер}}$ (используется для определения типа ожирения)

Андроидный тип ожирения (ИТБ > 0,9)

Гиноидный тип ожирения (ИТБ < 0,8)

Основные механизмы «ожирения» жировой ткани:
- Избыточное, превышающее энергозатраты, потребление углеводов, жиров (⇧ липогенез).
- Недостаточное использование жира при нормальной функции пищевого центра (⇩ липолиз).
- Активация синтеза триглицеридов в жировой ткани при избыточной продукции инсулина.

Эмоции → *Neocortex* ← Стресс
Systeme limbique
↓
Hypothalamus («Центры голода/сытости»)
Соматолиберин — Соматостатин
Желудок: Грелин — | *Hypophysis* | ⇧ СТГ
Печень и др. ткани
Инсулиноподобный фактор роста-1
⇧ Липолиз
Жировая ткань
⇧ Липогенез | Рецептор СТГ | ⇧ Липолиз
Адренорецептор α, β — *β-адренорецептор*

Основные теории ожирения:
- Глюкостатическая
- Аминацидостатическая
- Липостатическая
- Метаболическая
- Лептинопеническая!
- Лептинорезистентная!

Основные продукты адипоцитов
- *Лептин*
- *Резистин*
- *ФНО-β*
- *Ингибитор активатора плазминогена*
- *СЖК, глицерол*
- *Энзимы*

Инсулино-резистентность

Первичное алиментарно-экзогенное ожирение характеризуется:
А. У детей — ⇧ количества адипоцитов.
Б. У взрослых — ⇧ размеров адипоцитов.

Гиперпластическое ожирение по сравнению с гипертрофическим более резистентно к терапии.

/Неужели великие художники изображали на своих полотнах больных женщин!?/

Гипоксия (общие сведения)

«Кислородный каскад» (O_2 скатывается по градиентам pO_2) и «пороги» — причины развития гипоксии

Гипоксия («кислородное голодание») — ТПП, патогенетическую основу которого составляет ***энергетическая необеспеченность жизненных процессов***, возникающая в результате абсолютной или относительной недостаточности биологического окисления (окислительного фосфорилирования).

Причины и типы гипоксии:

1 — Снижение содержания O_2 в воздухе.

Экзогенная гипоксия

2 — Уменьшение газообменной функции легких.

Респираторная гипоксия

3 — Снижение кислородной емкости крови.

Гемическая гипоксия

4 — Уменьшение объемной скорости кровотока.

Циркуляторная гипоксия

5 — Нарушения микроциркуляции.

Микроциркуляторная гипоксия

6 — Первичное снижение интенсивности или эффективности биологического окисления.

Первично-тканевая гипоксия

7 — Несоответствие между потребностью в O_2 и возможностью его получения при максимальном напряжении неповрежденных систем кислородообеспечения.

Перегрузочная гипоксия

8 — Тяжелая гипоксия или сочетание двух и более ее различных типов.

Смешанная гипоксия

Показатели кислородного режима организма[1]	Норма	Тип гипоксии*				
		экзогенный	респираторный	циркуляторный	гемический	тканевой
P_AO_2	100–110 (мм рт. ст.)	⇩*	N, ⇩	N	N	N
P_aO_2	85–95 (мм рт. ст.)	⇩	⇩*	N	N	N
S_aO_2	96–98 (%)	⇩	⇩	N	⇩, N	N
P_vO_2	35–40 (мм рт. ст.)	⇩	⇩	⇩	N	⇧
a/v O_2	~6 (об.%)	N	N	⇧*	N	⇩*
Кислородная емкость крови	16–23 (об.%)	N, ⇧	N	N	⇩*	N

[1] P_AO_2 — парциальное давление O_2 в альвеолярном воздухе; P_aO_2 — парциальное напряжение O_2 в артериальной крови; S_aO_2 — насыщение артериальной крови O_2; P_vO_2 — парциальное напряжение O_2 в венозной крови; a/v O_2 — артерио-венозная разница по кислороду.

* Изменение, имеющее диагностическое значение при определении типа гипоксии.

Экзогенный тип гипоксии

1. Гипобарическая гипоксия
(снижение атмосферного давления ⇨ уменьшение парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе) *развивается при горной и высотной болезни*

Патогенез экзогенной гипоксии

⇩ Парциальное давление O_2 во вдыхаемом воздухе (pO_2 атм)
⇩P_aO_2 ⇨ ⇩Градиент pO_2 на уровне альвеоло-капиллярных мембран ⇨ ⇩Объемная скорость диффузии O_2 на уровне альвеоло-капиллярных мембран ⇨ ⇩P_aO_2 **(гипоксемия)** ⇨ ⇩Градиент pO_2 на уровне тканевых капилляров ⇨ ⇩Объемная скорость диффузии O_2 из капилляров в ткани ⇨ ⇩Интенсивность окислительного фосфорилирования ⇨ ⇩Образование макроэргических соединений ⇨ **Энергодефицит = Гипоксия**

«Смог отечества» — одна из причин экзогенной гипоксии

2. Нормобарическая гипоксия
(снижение процентного содержания кислорода при нормальном барометрическом давлении ⇨ уменьшение парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе) развивается «на уровне моря»

При гипобарической гипоксии гипоксемия (⇩P_aO_2) сопровождается гипокапнией — ⇩ P_aCO_2.
При нормобарической гипоксии гипоксемия (⇩P_aO_2) сопровождается гиперкапнией — ⇧ P_aCO_2.

Гипокапния может утяжелять течение гипоксии, т.к. приводит к развитию алкалоза и ионному дисбалансу и, тем самым, вызывает:

- ✓ Неблагоприятное перераспределение кровотока в организме — уменьшение мозгового и коронарного кровотока/увеличение кровоснабжения скелетных мышц.
- ✓ Снижение системного артериального давления.
- ✓ Повышение нервно-мышечной возбудимости (вплоть до приступов судорог).
- ✓ Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево.
- ✓ Повышение потребности тканей в кислороде…

Респираторный тип гипоксии

Патогенетическую основу дыхательного типа гипоксии составляет уменьшение газообменной функции легких (дыхательная недостаточность), ведущее к развитию гипоксемии ($\downarrow P_aO_2$) и, как правило, гиперкапнии ($\uparrow P_aCO_2$).

Основные причины и механизмы дыхательной недостаточности

(по А.П. Зильберу)

II. Нарушение альвеоло-капиллярной диффузии (интерстициальный отек легких, пневмокониозы–силикоз, бериллиоз и др., синдром гиалиновых мембран новорожденных...)

I. Альвеолярная гиповентиляция

1. Нарушения регуляции в системе внешнего дыхания.
   - поражения ДЦ (травмы, опухоли, воспаление, отек, дегидратация головного мозга, расстройства мозгового кровообращения...)
   - поражения дыхательных нервов, нарушения синаптической передачи (интоксикации: фосфорорганические соединения, миорелаксанты; ботулинический, столбнячный токсины...)
2. Органические поражения исполнительного аппарата системы внешнего дыхания (бронхиты; воспаление, опухоли, отек, ТБЦ, коллагеноз, фиброз легких, экссудативный плеврит, пневмо/гемоторакс, воспаление, травма, дегенерация дыхательных мышц; деформация, сдавление грудной клетки...)

III. Нарушения перфузии легких

1. Уменьшение объема циркулирующей крови
2. Недостаточная эффективность работы правого или левого желудочков сердца
3. Повышение легочного сосудистого сопротивления (тонус легочных сосудов регулируется с баро- и хеморецепторов, зависит от газового состава крови и воздуха, содержания в крови разнообразных биологически активных веществ)
4. Повышение внутриальвеолярного давления (искусственная вентиляция легких под положительным давлением, хронический кашель) ⇒ сдавление сосудов

IV. Регионарные нарушения вентиляционно-перфузионных отношений
(дисбаланс между процессом альвеолярной вентиляции и капиллярным кровотоком в различных участках легочной ткани)

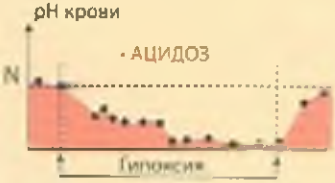
Первично-тканевая гипоксия

Острая гипоксия
(метаболические и функциональные изменения)

Изменения в организме при развитии острой прогрессирующей гипоксии:
1. В целом, ***стандартны*** (!) (некоторая специфика проявлений зависит от типа, степени и скорости развития гипоксии).
2. ***Противоречивы*** (!) по их значению для жизнедеятельности организма.

А. Метаболические изменения

Углеводный и энергетический обмен
- ДЕФИЦИТ МАКРОЭРГОВ
- ⇧ Анаэробный гликолиз
- ⇧ Гликогенолиз
- ⇧ Содержание в крови недоокисленных продуктов обмена: молочной кислоты (!) и др. кислот



Белковый обмен
- ⇧Катаболизм
- ⇩Анаболизм белков

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ АЗОТИСТЫЙ БАЛАНС
- ⇩Окислительное дезаминирование
- ⇧Аммиак в крови

Электролитный обмен
- ГИПЕРКАЛИЕМИЯ
- гиперкальциймия (внутриклеточная)

Жировой обмен
- ⇧Липолиз
- ⇩Липогенез
- Гиперкетонемия
- Активация ПСОЛ

Б. Функциональные изменения

Нервная система — наиболее чувствительна к гипоксии!
(в коре головного мозга обнаруживаются очаги некроза спустя **~3–5 мин.** после прекращения поступления кислорода)

Сердечно-сосудистая система
- Частота и ритм сердечных сокращений: тахикардия ⇨ брадикардия (не всегда); аритмии — разные, вплоть до фибрилляции желудочков
- Ударный/минутный объемы сердца: вначале — увеличение ⇨ затем — снижение
- Артериальное давление: повышение ⇨ снижение, вплоть до коллапса

Пищеварительная система, почки
(в целом, снижение функций в связи с гормональными сдвигами, нарушениями системного и регионарного кровообращения, ацидозом, расстройствами электролитного обмена…)

Дыхательная система
- Характер дыхания: тахипноэ ⇨ диспноэ (в т.ч. периодические формы дыхания типа Чейна–Стокса, Биота); апноэ ⇨ терминальное дыхание «вздохами» — гаспинг ⇨ остановка дыхания
- Отек легких (при подъеме в горы обусловлен легочной гипертензией: на уровне моря — левожелудочковой недостаточностью)

Нейрогенные нарушения при острой гипоксии
(на примере горной болезни)

Высота (м)

6500

P_aO_2 = 40 мм рт. ст., S_aO_2 = 70 мм рт. ст.
Глубокие психические расстройства, потеря сознания, судороги/параличи, бульбарные расстройства (прекращение дыхания, сердечной деятельности)

6000

P_aO_2 = 45 мм рт. ст., S_aO_2 = 75 мм рт. ст.
Нарушения безусловных рефлексов, координации движений; снижение тактильной и болевой чувствительности, утрата ориентировки в пространстве, потеря критического отношения к обстановке и самокритики.
… «вместо мыслей — пустота, огромное звенящее нечто: внизу — это сумасшествие, вверху — это кислородное голодание» /В. Солоухин, г. Адыгея, 4800 м/

5500

5000

P_aO_2 = 50 мм рт. ст., S_aO_2 = 80 мм рт. ст.
Увеличение степени нарушения аналитической и синтетической умственной деятельности мозга, психическая усталость, нарушение почерка, изменения настроения — эйфория (неадекватно хорошее настроение) или сонливость

4500

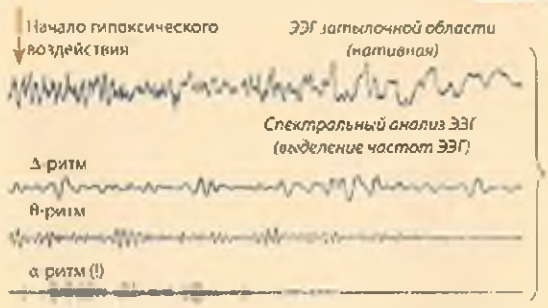
4000

P_aO_2 = 60 мм рт. ст., S_aO_2 = 82 мм рт. ст.
Ослабление внимания, ошибки при решении умственных задач, некоторое снижение памяти

3500

Появление признаков кислородного голодания

Самый ранний (скрытый) период развития гипоксии организма обнаруживают с помощью электрофизиологических исследований коры головного мозга:
- Электроэнцефалографии (ЭЭГ)
- Метода вызванных потенциалов
- Корреляционного анализа электрической активности различных отделов головного мозга



(И. Репин)

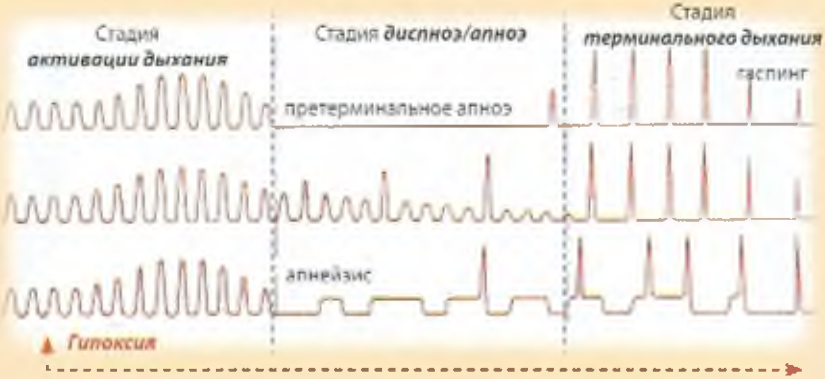
Эйфория при гипоксии подобна состоянию легкого алкогольного опьянения

Функциональная («писчая») проба
/в условиях нарастающей экзогенной гипоксии/

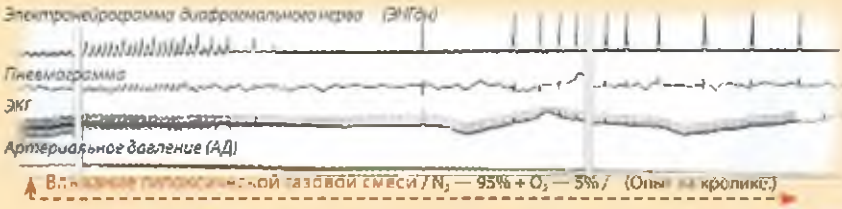
Задание: 1000 – 1 = 999; 999 – 1…и т.д.?

1000 999 998 997 996 995 994
993 992 991 990 989 988 987
986 985 984 983 982 981 980 979
988 987 993 992 989 988 983 983

Расстройства внешнего дыхания при острой гипоксии и его восстановление



Схематическое изображение основных вариантов динамики внешнего дыхания при нарастающей острой гипоксии



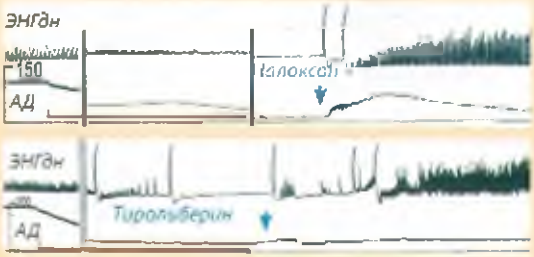
Искусственное дыхание (ИД) «рот в рот» с помощью ротоносовой маски

Аппаратное ИД

ИД с помощью ритмического электрического раздражения диафрагмального нерва

При глубокой острой гипоксии развивается функциональная изоляция дыхательного центра от регулирующих нейро-гуморальных влияний. В ее развитии принимает участие опиоидергическая система головного мозга (*налоксон* — специфический, *тиролиберин* неспецифический антагонисты этой системы).

Фармакологическая стимуляция дыхания (опыты на кроликах с кровопотерей)



кровопотеря

Адаптация к гипоксии

Адаптация — это совокупность эволюционно-детерминированных изменений в организме, обеспечивающих его выживание и оптимизацию жизнедеятельности в конкретных условиях обитания.

Адаптация к гипоксии направлена на предупреждение, уменьшение или ликвидацию энергодефицита, составляющего патогенетическую основу кислородного голодания как ТПП.

Срочная адаптация

+	–
«Стресс-реакция» ⇩ мобилизация систем кислородообеспечения	«Стресс реакция» ⇩ нарушения функций систем, не участвующих в кислородообеспечении

Долговременная адаптация

+	–
⇧ Мощность и экономичность функционирования систем кислородообеспечения	Риск устойчивого снижения функциональных возможностей систем, не участвующих в адаптации (иммунной, выделительной, пищеварительной, репродуктивной…)

Опухоли (общие сведения)

ОПУХОЛЬ — избыточное разрастание ткани в организме, имеющее патологический характер. Патогенетическую основу опухолевого процесса составляет нарушение генетической информации клетки, ведущее к усиленному синтезу опухолевых белков (онкобелков), обуславливающих развитие различных видов опухолевого атипизма, главный из которых — **бесконтрольное размножение клетки**, подвергшейся опухолевой трансформации.

Дифференцировка, старение, смерть

Стадия принятия решения

Митоз

Фаза G_2

G_0 Стадия покоя (в норме — клетки находятся в резерве и вступают в цикл лишь при необходимости)

Митотический цикл

Синтез ДНК

Фаза G_1 — предшествует синтезу ДНК

Клетка в стадии деления (докембрийский период). Находка археологов

Опухоли возникают при воздействии на организм факторов, способных превращать нормальную соматическую клетку в опухолевую. Эти факторы принято называть **канцерогенными** (лат. cancer — рак) или **бластомогенными** (греч. blastoma — опухоль).

Названия:

доброкачественных опухолей

- миома
- аденома
- остеома...

злокачественных опухолей

- рак (carcinoma, cancer)
- саркома

Названия любой **опухоли**

- tumor • blastoma • neoplasma • oncos

Злокачественные новообразования являются одной из основных причин инвалидизации населения. В структуре смертности россиян они занимают третье место после заболеваний сердечно-сосудистой системы, травм и несчастных случаев.

Одна из проблем онкологии — своевременная, ранняя диагностика опухолевых заболеваний

В нашей стране «показатель запущенности» (выявление злокачественных опухолей на IV стадии развития опухолевого процесса) составляет ~25%!

Многоядерная раковая клетка

Рак

молочной железы занимает первое место (~18%) среди злокачественных новообразований у женщин

Ранняя диагностика рака молочных желез возможна при их скрининговом исследовании

Термограмма молочных желез здоровой женщины (*тепловизионная диагностика*)

Маммография

Термограмма молочных желез при развитии злокачественной опухоли (*тепловизионная диагностика*)

Основные канцерогенные факторы

Физические канцерогенные факторы

Ионизирующая радиация (природная и антропогенная)

Излучения, состоящие из заряженных частиц: электронные и протонные пучки, пучки отрицательных пи мезонов (пионов), тяжелых ионов, бета- и альфа-излучения радиоактивных нуклидов

Излучения, не имеющие зарядов: электромагнитные волны (рентгеновское излучение, гамма-излучение радиоактивных нуклидов) и нейтронные пучки

Биологические эффекты ионизирующей радиации

ДНК содержащие (**ДНК-онковирусы**): вирус Эпштейна-Барр, вирус папилломы Шоупа у кроликов…

⇩

РНК-содержащие (ретро)вирусы: онкорнавирусы

⇩

синтез обратной транскриптазы

⇩

синтез копий ДНК на матрице РНК

⇩

Вирусные онкогены

Химические канцерогены

Экзогенные (природные и антропогенные)

Канцерогены прямого действия (хлорэтиламин, эпоксипропан и др.)

(эти вещества водорастворимы и химически высокоактивны; однако, с точки зрения онкогенеза, они малоопасны, т.к. быстро взаимодействуют с компонентами среды и разлагаются, не достигая организма)

Канцерогенность связана с наличием в структуре высокоактивной положительно заряженной (**электрофильной**) **группы**

Электрофильные группы взаимодействуют с отрицательно заряженными компонентами ДНК, РНК, гистонов генома соматической клетки.

Канцерогены непрямого действия

(это жирорастворимые, химически инертные вещества). Попадая в организм, они накапливаются в клеточных мембранах. Компенсаторная реакция клеток на внедрение таких ксенобиотиков — микросомальное окисление (ключевой фермент Р 450), направлена на их превращение в водорастворимые соединения, удобные для выведения из организма. В результате такого превращения вещества приобретают ***канцерогенную положительно заряженную (электрофильную) группу***

Микросомальное окисление

Р-450 → **Эпоксиды** (диолэпоксиды, фенолэпоксиды) → ***Рак*** кожи, легких, молочной железы, мочевого пузыря

Р-450 → ***Сложные эфиры гидроксиламина*** (фосфатный, сульфатный, уксуснокислый) → ***Рак*** мочевого пузыря печени, молочной железы

Р-450 → ***Алкильные радикалы*** → ***Рак*** печени, мочевого пузыря, пищевода…

Рак печени

- ***Полициклические ароматические углеводороды:*** бенз(а)пирен, дибензантрацен, дибензпирен, диметилантантрен…
- ***Ароматические амины:*** нафтиламин, ацетиламинофлуорен, бензидин, диметиламиноазобензол…
- ***Нитрозосоединения:*** этилнитро- и метилнитрозомочевины, диметил- и диэтилнитрозоамины…
- ***Микотоксины:*** афлатоксины (афлатокс ин В продуцируется плесенью «аспергиллус флавус»)

Канцерогенез

Химические канцерогены: экзогенные (полициклические углеводороды, ароматические амины, нитрозосоединения…) и эндогенные (в больших дозах — фолликулин, диэтилстильбэстрол; свободные радикалы и перекиси…)

NB! Клеточные онкогены (син. протоонкогены) — это гены:

- Необходимые для пролиферации и дифференцировки нормальной клетки на каких-то стадиях ее развития.
- Детерминирующие опухолевую трансформацию клетки.

Вирусные онкогены могут реализовать свою программу без участия клеточного онкогена.

Онковирусы

Физические канцерогенные факторы: ионизирующая радиация; радиоактивные вещества; хроническая ожоговая и механическая микротравматизация…

Механизмы формирования опухолевого генотипа:

I. Активация протоонкогена

1. Генная (точковая) мутация протоонкогена

2. Хромосомные аберрации:

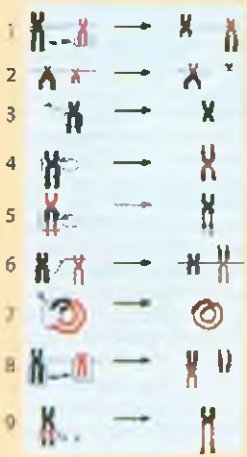
- *Амплификация протоонкогенов* (↑ числа протоонкогенов с подпороговой активностью)
- *Транслокация протоонкогена* к локусу функционирующего промотора
- *Транслокация функционирующего промотора к локусу протоонкогена*

3. Эпигеномные изменения:

- Инсерция (вставка) вирусного промотора (ДНК-копии определенных участков онкорнавирусов к локусу протоонкогена)
- *Мутация регуляторных генов, репрессирующих активность протоонкогена*

II. Снижение активности антионкогенов:

- Мутации антионкогенов: генов синтеза белка ***p53***, белка ***p27***…
- *Эпигеномная депрессия антионкогенов…*



Стадии канцерогенеза:

I. Инициация канцерогенеза (внедрение чужеродной генетической информации или «пробуждение» собственной онкогенности)

⇩

II. Формирование опухолевой программы (опухолевого генотипа)

⇩

III. Реализация опухолевой программы в опухолевом фенотипе (синтез онкобелков и другие признаки атипизма)

⇩

IV. Формирование первичной, моноклоновой опухоли

⇩

V. Опухолевая прогрессия

Хромосомные аберрации:

1. Транслокация реципрокная
2. Робертсоновская транслокация (слияние акроцентрических хромосом в двуплечевую хромосому).
3. Делеция
4. Инверсия перицентрическая
5. Инверсия парацентрическая
6. Инсерция
7. Делеция с кольцеванием.
8. Дупликация (ди- + ацентрическая)
9. Дупликация изохромосомная

Клеточные онкогены (c-onc; c-onc cellular)	
Классы	**Примеры c-onc**
I — c-onc, кодирующие синтез факторов роста (ФР)	**c-sis** (хром. 27)
II — c-onc, кодирующие синтез рецепторов ФР	**c-erbB** (хром. 7)
III — c-onc, кодирующие синтез онкобелков вторичных мессенджеров ФР	**c-abl** (хром. 9) **c-ras** (хром. 11)
IV — c-onc, кодирующие синтез ядерных белков	**c-myc** (хром. 8)

В каждой соматической клетке находятся ~20 потенциальных клеточных онкогенов. Предполагается, что в ходе опухолевой прогрессии могут формироваться дополнительные опухолевые программы вследствие активации новых протоонкогенов.

Опухолевая прогрессия (по Фулдсу)

Нормальные клетки ткани (органа)

Клетка, подвергшаяся опухолевой трансформации после воздействия канцерогенного фактора

Это стволовая опухолевая (основная, родоначальная, клонообразующая) ***клетка***

Формирование гомогенной (по свойствам клеток) моноклональной (первичной) опухоли

Появление вторичной стволовой опухолевой клетки на основе нестабильности генетического аппарата предшествующего клона клеток с формированием новой субпопуляции опухолевых клеток

Появление очередной сублинии клона опухолевых клеток вследствие мутации предшествующих клеток. Формирование гетерогенной (по свойствам клеток) «поликлональной» опухоли

Нормальный эмбриональный фибробласт (электронная микроскопия)

Фибробласт, подвергшийся опухолевой трансформации

Правило независимости опухолевой прогрессии

Разные свойства опухолевой клетки (явления анаплазии, способность к инвазивному росту и метастазированию, нерегулируемость роста, биохимический атипизм и др.) изменяются по-разному, с разной скоростью, независимо друг от друга.

Феномен опухолевой прогрессии заключается в переходе от моноклоновости (гомогенности свойств опухолевых клеток) к поликлоновости (гетерогенности свойств новых сублиний опухолевых клеток) на основе нестабильности генетического аппарата клеток, претерпевших опухолевую трансформацию. Степень опухолевой прогрессии характеризует степень злокачественности опухоли и оценивается по выраженности различных видов опухолевого атипизма. В ходе опухолевой прогрессии происходит отбор наиболее жизнестойких, более автономных субпопуляций клеток.

Основные биологические особенности опухолей (виды опухолевого атипизма)

I. Относительная автономность и нерегулируемость размножения клеток — *облигатный универсальный признак всякой (и злокачественной, и доброкачественной) опухоли:*

- *Утрата максимального лимита клеточного деления Хейфлика* (опухолевые клетки способны как в культуре тканей, так и при многократных перевивках на животных размножаться практически бесконечно — многие и многие годы; в норме предел возможной кратности удвоения клеточной массы ~50, после чего клетки погибают)
- *Иммортализация* («скользание» от старения) — бессмертие данного клона клеток

- *Утрата свойства контактного торможения деления* (подавление пролиферации клеток при их контакте друг с другом).

В культуральной среде (in vitro):
Нормальные клетки: перед делением фиксируются на «подложке»; размножаясь, образуют монослой; прекращают деление при достижении определенной плотности популяции и контакте с другими клетками.
Опухолевые клетки не нуждаются в «подложке», размножаясь, образуют многослойные беспорядочные культуры, прекращают деление лишь при ее большой плотности

II. Снижение уровня дифференцировки опухолевых клеток:

1. *Метаболический атипизм*
- Унификация (упрощение) изоферментного спектра различных ферментов опухолевой клетки
- Активация анаэробного гликолиза, как основного источника энергии опухолевой клетки
- Отрицательный эффект Пастера (сохранение анаэробного гликолиза при смене анаэробных условий на аэробные)
- Преобладание синтеза белков и нуклеиновых кислот над их катаболизмом
- Синтез белков эмбрионального периода
- Уменьшение синтеза и содержания гистонов — белков-супрессоров синтеза ДНК
- Феномен «метаболических ловушек» (усиленный захват опухолью глюкозы, аминокислот, холестерина...)

2. *Морфологический атипизм:*
- Клеточная анаплазия (ядерный и клеточный полиморфизм; ↑ядерно/цитоплазматическое отношение, хромосомные аберрации и т.д.) — характерна для злокачественных опухолей
- Тканевой атипизм (нарушение нормального формирования тканевых структур)

3. *Антигенный атипизм:*
- Антигенное упрощение (↓ количества синтезируемых опухолевой клеткой органоспецифических антигенов)
- Антигенная дивергенция (синтез антигенов, не свойственных гомологичным клеткам здоровой ткани)
- Антигенная реверсия (синтез эмбриональных антигенов)

4. *Функциональный атипизм*
(↓, ↑, извращение функции или чаще всего, не неподчиняемость регуляторным влияниям)

Онкобелки ← Онкогены

Онкобелки — это факторы, реализующие «опухолевый» генотип в «опухолевом» фенотипе (в разных видах опухолевого атипизма)

Группы онкобелков:

Онкобелки — факторы роста
(онкогенность обусловлена их непрерывным, неадекватным, нерегулируемым синтезом)

Онкобелки — рецепторы факторов роста
(онкогенность обусловлена их способностью к самовозбуждению)

Онкобелки — вторичные мессенджеры
(онкогенность обусловлена их долгожительством)

Онкобелки — модуляторы генов
(эти ядерные белки, в отличие от гистонов, способны вызывать экспрессию генов)

III. Атипизм роста опухолей

Экспансивный рост опухоли, т.е. рост в пределах некой оболочки с отодвиганием и сдавлением прилежащих нормальных тканей — признак доброкачественности опухолевого процесса

- *Инвазивный (деструктивный) рост*
- *Метастазирование* — перемещение опухолевых клеток из первичной опухоли на расстояние с образованием вторичных опухолевых узлов (метастазов)

Основные клинические признаки злокачественности опухолевого процесса

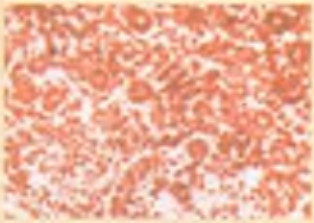
Инфильтративный рост и метастазирование злокачественных опухолей

Готовая к метастазированию, выпустившая отростки опухолевая клетка (сканирующая микроскопия)

Инвазия — *1 этап метастазирования*

Инвазия раковых клеток (*обозначены стрелками*) в лимфатический сосуд

Экспансивный рост доброкачественной опухоли (выраженная граница между опухолью и интактной тканью — обозначена стрелкой)



Инвазивный и деструктивный рост злокачественной опухоли (граница между опухолью и интактной тканью размыта)

Факторы, способствующие *гематогенному метастазированию:*
- ↓ канцеролитическая активность крови
- ↑ свертываемость крови

Перемещение *(транспортировка) — 2-й этап метастазирования.*
Способы расселения опухолевых клеток:
- лимфогенный
- гематогенный
- имплантационный
- интерстициальный

Механизмы инвазивного роста:
- Уменьшение адгезивности цитолеммы злокачественных клеток.
- Увеличение поверхностного заряда клеточных мембран.
- Увеличение подвижности опухолевых клеток (синтез AMF /autocrine motility factor/ — аутокринный двигательный фактор).
- Разрыхление межклеточного вещества ферментами.
- Снижение контактного торможения деления…

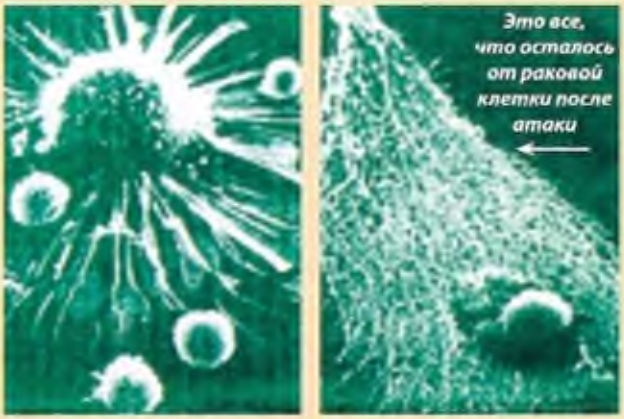
Факторы, способствующие:
1. **Адгезии** опухолевых клеток —
- глюкозоаминогликаны
- гиперкальциемия
- адгезивные молекулы эндотелия
2. **Проникновению опухолевой клетки из сосудов в ткани** — коллагеназа, гиалуронидаза и др. ферменты

Формирование вторичных опухолевых узлов — *3-й этап метастазирования.*
Основные механизмы:
1. Рецепторно опосредованная адгезия опухолевой клетки на внутренней стенке сосуда
2. Активное (с участием адгезивных молекул) проникновение клетки в окружающие нормальные ткани
3. Пролиферация метастазированной клетки

Метастазы рака кишечника в печени (*указаны стрелками*)

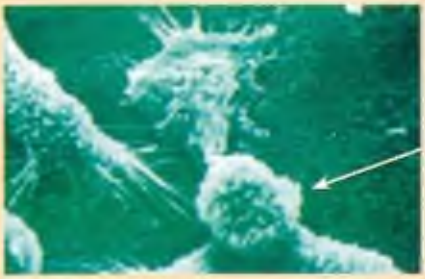
Антибластомная резистентность организма

Раковая клетка, атакуемая активированными иммунными лимфоцитами — киллерами



Т-клеточный цитолиз

Макрофаги атакуют опухолевую клетку (сканирующая электронная микроскопия)



Макрофагальная реакция

Метод гибридом. Моноклональные антитела

***Гибридома** (от лат. hibrida — помесь, — — греч. oma — опухоль) — это гибрид нормальной соматический антителообразующей и опухолевой клеток, который дает потомство, обладающее бессмертием опухолевой клетки и способностью к синтезу антител, унаследованной от нормальной клетки.*

Гибридомы способны продуцировать огромное количество моноклональных антител, обладающих уникальной строго определенной специфичностью.

Слияние соматических клеток могут вызывать:
- Вирус Сендай, обладающий специфическим действием на клеточные мембраны.
- Специальный водорастворимый полимер-полиэтиленгликоль.
- Электрический разряд, «пробивающий» мембраны…

Образование гибридомы (ув. 2 тысячи)

Для получения гибридом используют **клетки плазмоцитомы**, т.к. эта опухоль по типу дифференцировки (функциональной специфике) больше всего соответствует нормальным антителопродуцирующим клеткам и их предшественникам — **В-лимфоцитам.**

В одном белке, состоящем из нескольких сот аминокислот, имеется несколько (5–15) детерминант, поэтому к одному белку образуется целое семейство различных по своей специфичности антител. Даже к одной детерминанте может образоваться целый спектр антител. То же относится к *полисахаридным антигенам.*

Благодаря моноклональным антителам возникли новые методы диагностики многих заболеваний и открылись новые пути для изучения злокачественных опухолей:
Обнаружение опухолеспецифических антигенов.
Получение к ним антител и использование их для диагностики и типирования опухолей.
Диагностика опухолей и выявление метастазов с помощью моноклональных антител с радиоактивной меткой.
Использованию моноклональных антител в качестве специфических переносчиков лекарственных средств в опухолевые клетки…

Анемия (общие сведения)

Анемия — типовая форма патологии системы крови, патогенетическую основу которой составляет уменьшение содержания в крови гемоглобина (и, как правило, эритроцитов), ведущее к развитию гемической гипоксии.

Этиопатогенетическая классификация анемий

Гемолитические анемии

А. Приобретенные:
1. Токсико-гемолитические
2. Инфекционные
3. Иммунные:
   - изоиммунные
   - аутоиммунные
   - гетероиммунные
4. Механические

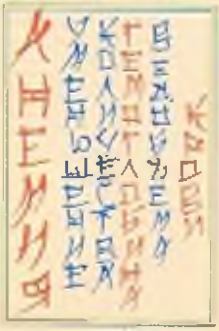
Б. Наследственные:
1. Эритроцитопатии
2. Эритроэнзимопатии
3. Гемоглобинопатии

Постгеморрагические анемии

А. Острые

Б. Хронические

Для выявления анемии принято определять содержание гемоглобина и эритроцитов в единице объема в крови



Дизэритропоэтические анемии

А. Железодефицитные

Б. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластические):
1. B_{12}-дефицитные
2. Фолиеводефицитные
3. Оротоводефицитные

В. Анемии, связанные с нарушением активности ферментов синтеза порфирина и гема

Г. Апластические

Д. Метапластические

«Русский перевод»

При оценке содержания гемоглобина (Hb) и эритроцитов (Эр) в ед. объема крови необходимо учитывать следующее:

- Истинная анемия может маскироваться гемоконцентрацией (напр., при профузном поносе, полиурии, неукротимой рвоте)
- Гемодилюция (напр., интенсивная инфузионная терапия, схождение отеков, снижение диуретической функции почек) может приводить к «ложной анемии» при неизменном общем содержании Hb и Эр в крови.

$$\text{Гематокритное число} = \frac{\text{Объем форменных элементов крови}}{\text{Объем плазмы}}$$

- В дефиниции анемии имеется в виду Hb, содержащийся в Эр, а не в плазме крови.

(NB! в гемометре Сали определяют Hb в плазме после лизиса Эр исследуемой крови).

- Анемия может быть при нормальном содержании Hb в случае, если этот Hb патологический, т.е. неспособен обеспечивать эффективную газообменную функцию крови.
- Некоторые анемии протекают с нормальным или даже повышенным содержанием Эр в крови при условии, что содержание Hb в каждом эритроците существенно ниже нормы.

Типичные изменения картины крови при анемии

Гипохромия — пониженное насыщение эритроцитов гемоглобином

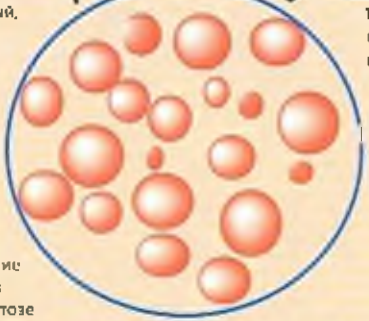
Полихроматофилия — наличие в крови значительного количества эритроцитов, способных окрашиваться как основными, так и кислыми красителями

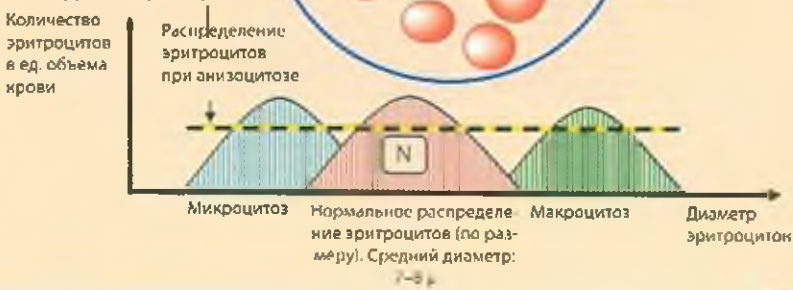
Токсогенная зернистость

Пойкилоцитоз (от греч. poikilos — разнообразный, пестрый + cytus — клетка)

Анизоцитоз (от греч. anisos — неравный + + cytus — клетка) наличие в крови эритроцитов разных размеров (отсутствие в крови эритроцитов доминирующего размера)

Токсогенная зернистость (син. базофильная пунктация) — наличие в эритроцитах коагулированного белка (признак часто встречается при токсико-гемолитической анемии)



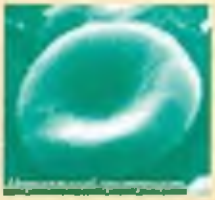


Пойкилоциты
(патологические формы эритроцитов)

Факторы, определяющие форму эритроцитов

1. Структура и проницаемость плазматической мембраны

Сеть из **актина** (молекулы находятся в узлах сети) и **спектрина** (длинные тонкие молекулы белка спектрина связывают актиновые нити друг с другом) на внутренней поверхности плазматической мембраны эритроцита. Спектриновая сеть поддерживает свойственную эритроцитам форму и благодаря своей упругости позволяет им протискиваться через капилляры.



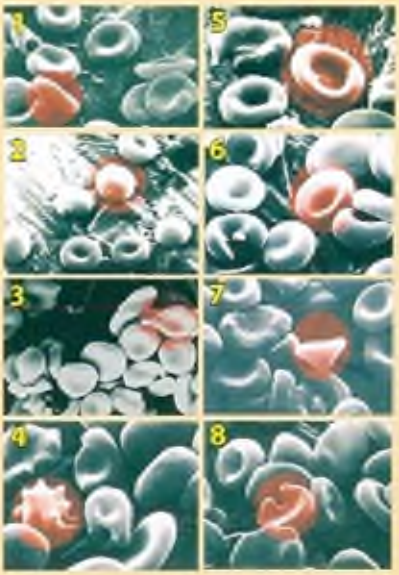
3. Метаболизм эритроцитов (синтез макроэргов и 2, 3-**Ди**Фосфо**Глицерата**; восстановление глютатиона в пентозофосфатном цикле)

2. Структура и свойства гемоглобина

Трехмерная модель молекулы гемоглобина

4. Состав и свойства плазмы крови ($P_{осм}$, pH, содержание и спектр белков, липидов, ионов…)

1. **Овалоциты** (эритроциты овальной формы) — наиболее распространенная разновидность пойкилоцитов при анемиях разного генеза).
2. **Сфероциты** (эритроциты шарообразной формы) появляются при ⇓$P_{осм}$ плазмы (инфузия гипотонического раствора); наследственном микросфероцитозе (болезнь Минковского-Шоффара).
3. **Дакроциты** (эритроциты в виде капли) появляются при нарушениях гемопоэза, спленомегалии.
4. **Эхиноциты** («ёжикоциты» — эритроциты с 10–30 одинаковыми отростками) образуются при гиперхолестеринемии, ⇑СЖК в крови, обширных ожогах, опухолях(!). Эхиноцитоз считается неблагоприятным прогностическим признаком различных заболеваний. (Похожие на эхиноциты акантоциты имеют 5–10 неодинаковых отростков).



Микрофотографии эритроцитов. Сканирующая электронная микроскопия.
(по Е.И. Дудиной)

5. **Лептоциты** (уплощенные эритроциты) чаще всего встречаются при железодефицитной анемии и заболеваниях печени.
6. **Стоматоциты** (эритроциты ротоподобной формы) образуются при обструктивных поражениях желчевыводящих путей, наследственном стоматоцитозе.
7. **Кодоциты** («хвостатые» эритроциты) появляются при гиперлипидемиях, болезнях печени; характерны для талассемий.
8. Фрагментированные эритроциты: **кератоциты** (повреждены в 1 месте) и **шизоциты** (повреждены в нескольких местах) появляются при механической травме эритроцитов (пороки сердца, искусственные клапаны, ДВС-синдром…)

Ретикулоциты (диагностическое значение)

Ретикулоциты — молодые эритроциты (нормальное содержание в крови 2–12‰, т.е. 2–12 ретикулоцитов на 1000 зрелых эритроцитов)

РЕТИКУЛОЦИТ (незрелый)

Ретикулоциты содержат в цитоплазме включения — «substantia reticulo-granulo-filamentosa» (артефакт из агрегаций митохондрий, рибосом и др. органелл), которые выявляются лишь при специальной окраске)

Сканирующая электронная микроскопия (*стрелками обозначены* зрелые ретикулоциты)

Прижизненная (суправитальная, т.е. во «влажной» чашке Петри) окраска мазка крови специальным красителем — *бриллиант-крезил синим* (видны многочисленные ретикулоциты)

Виды ретикулоцитов (по степени зрелости/форме включений) ← - - - - - влево — более молодые ретикулоциты				
Венчико образные	Глыбко-образные	Полносетчатые	Неполно-сетчатые	Пылевидные
3%	6,5%	11%	34,5%	45%

«Сага об эритроцитах» (избранное):

1. Интервал между митозами эритроидных клеток, способных к делению (клеточный цикл) ≈24 ч.
2. Период созревания эритроидных клеток от проэритробластов до ретикулоцитов ~140 ч.
3. Время пребывания ретикулоцитов в костном мозге ≈30–40 ч.
4. В ретикулоцитах продолжается синтез гемоглобина, белков, липидов…
5. Ретикулоциты способны к амебоидному движению (т.е. активному выходу в кровь).
6. Время дозревания ретикулоцитов в периферической крови ≈35–45 ч.
7. Увеличение количества ретикулоцитов в крови (ретикулоцитоз) может быть следствием:
   а) однократного выброса ретикулоцитов из костного мозга.
   б) активации эритропоэза (при этом наблюдается сдвиг формулы ретикулоцитов влево).
8. Длительность жизни эритроцитов ~120 дней.

Ретикулоцитоз — неспецифическая реакция костного мозга на различные воздействия, стимулирующие эритропоэз

Т.о., период с момента стимуляции эритропоэза (напр., при острой кровопотере) до появления в периферической крови новообразованных ретикулоцитов составляет ~180 ч. Именно поэтому регенераторную способность костного мозга целесообразно оценивать лишь спустя ~1 неделю после развития анемии.

Наличие ретикулоцитов в крови и кратковременность их созревания — это основания для использования подсчета количества ретикулоцитов с целью оценки регенераторной способности костного мозга при развитии анемии.

Формы анемии (по регенераторной активности костного мозга)	Признаки
Регенераторная	Степень ретикулоцитоза адекватна степени тяжести анемии
Гиперрегенераторная	Ретикулоцитоз чрезмерен (не соответствует тяжести анемии)
Гипорегенераторная	Количество ретикулоцитов недостаточно
Арегенераторная	Отсутствие ретикулоцитов в периферической крови
Апластическая	Отсутствие ретикулоцитов в костном мозге

Железодефицитная анемия

Поступление пищевого железа (ежедневная потребность не менее 1–2 мг) в составе минеральных солей, растительной пищи, животных белков

Использование железа для синтеза миоглобина (в мышцах); цитохромов, пероксидазы, каталазы и др. ферментов (в различных органах и тканях)

HCl способствует растворимости и комплексообразованию соединений железа

Соединение Fe^{++} с ферритином

Ферритин

Захват железа эпителием 12 перстной кишки и перенос его в плазму с помощью специального белка-носителя

Fe^{++}

Соединение железа с белком плазмы крови — трансферрином

Поступление комплексов железа с трансферрином к развивающимся эритробластам костного мозга: синтез Hb (затраты железа на эритропоэз 25 мг/сут)

Гемолиз (селезенка, макрофаги): Железо

Депонирование железа в форме ферритина, гемосидерина (костный мозг, печень, селезенка)

Выведение/потери/ железа (желчь, моча, лактация, слущенный эпителий кишки, менструации): ♀ 2–3 мг/сут; ♂ 1–2 мг/сут

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА В НОРМЕ

Основные причины анемии:

- ✓ Хронические кровопотери
- ✓ Неполноценное питание
- ✓ Нарушение всасывания железа
- ✓ Нарушение транспорта железа
- ✓ Повышенное потребление железа

Проявления анемии — это следствия:

А. *Гемической гипоксии* (бледность кожных покровов и слизистых оболочек, тахикардия, слабость, утомляемость, головокружение, головные боли)

Б. *Дефицита железа* (сидеропенический синдром — сухость кожи, ломкость ногтей и волос, нарушения вкусовой рецепции и др. расстройства, связанные с уменьшением синтеза дыхательных ферментов)

Анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия — типичная картина крови при железодефицитной анемии

Снижение резервов железа
⇩
Уменьшение содержания сывороточного железа
⇩
Повышение общей железосвязывающей способности сыворотки с уменьшением насыщения трансферрина железом
⇩
Уменьшение включения железа в клетки эритроидного ряда
⇩
Уменьшение синтеза гема (увеличение протопорфирина в эритроидных клетках)
⇩

Железодефицитная анемия.

Самая распространенная анемия (≈ 80% всех анемий), особенно среди женщин и детей

Гемолитические анемии: приобретенные формы

Иммунные формы

1. Изоиммунные:
   - гемолитическая болезнь новорожденных (Rh-конфликт)
2. Гетероиммунные:
   - гемотрансфузия
3. Аутоиммунные:
   - лекарственные препараты

Неиммунные формы

Плюющаяся кобра

Amanita phalloides (бледная поганка)

1. Токсико-гемолитические:
   - грибные и змеиные яды
   - соединения мышьяка, свинца; фенилгидразин
   - эндотоксины (обширные ожоги, уремия, тяжелые поражения печени)
2. Инфекционные:
   - малярия
   - септические состояния…
3. Механические:
   - резкие спазмы артериальных сосудов
   - протезы сосудов, клапанов сердца; использование аппарата искусственного кровообращения…

Стандартные сыворотки крови 0αβ (I) Aβ (II) Bα (III)

0 (I)

A (II)

B (III)

AB (IV)

Группы крови

Гаптен

Эритроциты

Антитела

Комплемент

Гемолиз

Разная степень гемолиза

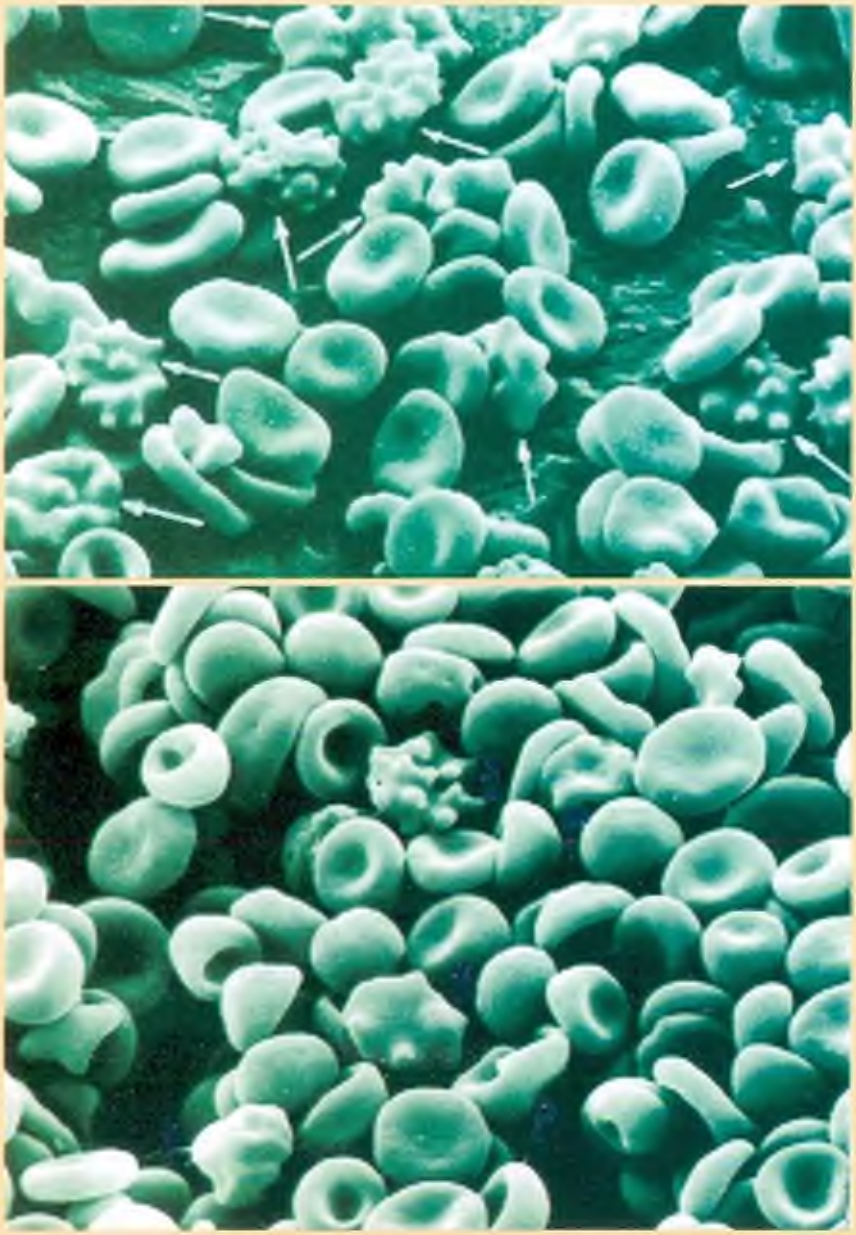
Устойчивость к гемолизу в клинической практике оценивают с помощью **пробы на резистентность эритроцитов** к гипотоническим раствором хлорида натрия (конц. р-ра NaCl, при которой начинается гемолиз, — показатель минимальной осмотической резистентности; конц. р-ра NaCl, при которой происходит полный гемолиз, — показатель макс. резистентности). В норме гемолиз начинается в 0,44–0,48% р-ре NaCl; полностью эритроциты разрушаются в 0,28–0,32% р-ре NaCl.

Гемолиз в условиях развития стафилококкового токсикоза (по Н.Б. Захаровой, Г.П. Титовой)

Фенестрация мембраны эритроцита

Полиморфизм эритроцитов в условиях развития сепсиса

Эхиноцитоз — неблагоприятный прогностический признак



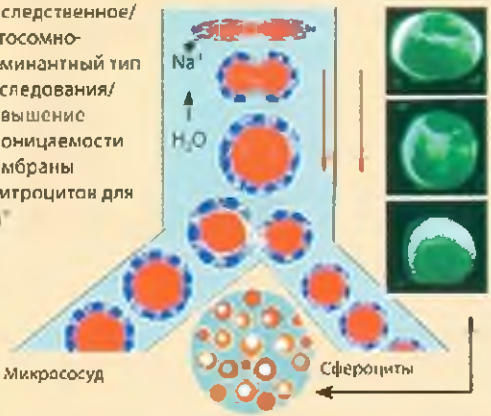
Сканирующая электронная микроскопия — ×10 000
(по Е.И. Дудиной)

Гемолитические анемии: наследственные формы

А. *Эритроцитопатии* (мембранопатии):

Наследственный *микросфероцитоз* (болезнь Минковского—Шоффара)

Наследственное/аутосомно-доминантный тип наследования/повышение проницаемости мембраны эритроцитов для Na^+



Наследственный *стоматоцитоз*

Стоматоциты

Наследственный эллиптоцитоз

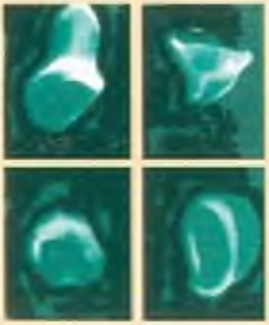
Овалоциты

Б. *Эритрозимопатии*

- *Дефицит активности глюкозо- 6-фосфат-дегидрогеназы (дефицит Г-6-ФДГ)*
- *Дефицит активности пируваткиназы*

В. *Гемоглобинопатии* (гемоглобинозы)

Талассемии (α и β)



Кодоциты

Характерный абрис больного гемоглобинозом (длинные тонкие конечности, «башенный» череп с выпуклостями в области лба и темени, гепато- и спленомегалия)

Серповидно-клеточная анемия

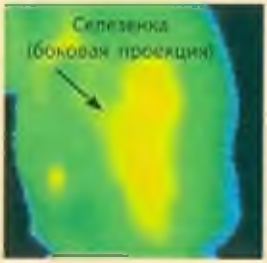
Серповидный эритроцит

Гемолитические анемии (проявления). Талассемия

В типичном варианте: ***гемолитические анемии*** — это анемии нормохромные, гиперрегенераторные или регенераторные.

Проявления выраженного гемолиза

- Гипербилирубинемия (увеличение в крови свободного, непрямого билирубина)
- Желтушность кожи и склер
- Уробилинурия (появление в моче прямого, связанного билирубина)
- Повышение содержания стеркобилина в кале
- Спленомегалия



Спленомегалия (тепловизионная диагностика)

Талассемия — наследственное заболевание крови, обусловленное нарушением синтеза гемоглобина: ↓ синтез α- или β-цепей глобина (α- или β-талассемия). Талассемия широко распространена в странах «малярийного пояса», часто встречается в Закавказье и Средней Азии; становится нередким заболеванием в Средней полосе России.

β-талассемия (имеет наибольшее клиническое значение)

Гомозиготная β-талассемия (большая талассемия) — очень тяжелое заболевание!

Гетерозиготная β-талассемия (малая талассемия)

Основные проявления:

Пойкилоцитоз (мишеневидные эритроциты — кодоциты)
↑ HbF (иногда до 90%)
Гепатомегалия
Спленомегалия
Желтуха
Изменения в костях скелета, черепа

Большая талассемия («вздутый» череп, «монголоидность» лица, гепато-спленомегалия) /по Р.Ф. Гарькавцевой/

Типичный череп «щеткой» при большой талассемии (рентгенограмма)

Патогенез β-талассемии

↓ Синтез β-цепей глобина
⇩
↑ Синтез α-цепей глобина
⇩
Деформация эритроцитов
⇩
↑ Гемолиз кодоцитов
⇩
Выраженная анемия
⇩
Гипоксия
⇩
↑ Эритропоэтин
⇩
Гиперплазия красного костного мозга
⇩
Изменения костной ткани

Осаждение α-цепей в нормобластах костного мозга
⇩
Разрушение нормобластов (неэффективный эритропоэз)

Перегрузка организма железом
⇩
Гемохроматоз внутренних органов (гемосидероз сердечной мышцы, дегенеративные изменения в печени, эндокринных железах и др. органах)

Апластическая анемия

Апластическая (aplasia; a- – греч. plasia — образование) анемия — это приобретенная или наследственная форма патологии системы крови, характеризующаяся выраженным уменьшением гемопоэтической активности костного мозга.

Картина костного мозга при нормальном кроветворении

Миелотоксические факторы:
- Ионизирующая радиация
- Химические вещества — бензол, тринитротолуол, инсектициды, мышьяк и др.
- Лекарственные средства — цитостатики, сульфаниламиды, амидопирин, левомицетин; хлорпромазин, бутадион…
- Вирусы острого гепатита, Эпштейна–Барр

Патогенетическая основа апластической анемии (варианты):
- ✓ Угнетение, истощение или вытеснение гемопоэтического ростка костного мозга
- ✓ Генетически детерминированное нарушение деления и созревания эритроидных клеток
- ✓ Повышенное внутримозговое разрушение эритроидных клеток (аутоиммунный вариант)

Формы апластической анемии

Приобретенные

Идиопатическая

Панмиелофтиз (от греч. pan — все в целом, myelos — костный мозг, phthisis — истощение): *аплазия костного мозга*

Вторичные (симптоматические)

Замещение мозговой ткани жировой тканью

Наследственные

Анемия Фанкони (сопровождается задержки роста, дефектами формирования скелета, микроцефалией, умственной отсталостью, гипогонадизмом)

Аутосомно-рецессивный тип наследования (9q22.3; 20q13.2)

Характерно нарушение деления эритроидных клеток, их повышенное внутримозговое разрушение

Семейная анемия Эстрена–Дамешека (не сопровождается аномалиями скелета и внутренних органов)

↓Эритропоэз + ↓Гранулоцитопоэз + ↓Тромбоцитопоэз

Панцитопения (пангемоцитопения)

АНЕМИЯ (как правило, ↓[Hb] до 20–30 г/л, ретикулоцитоз, макроцитоз, нормохромия)	ЛЕЙКОПЕНИЯ (как правило, нейтропения с относительным лимфоцитозом)	ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ (как правило, резко выраженная)
↓	↓	↓
Гипоксия гемического типа	Инфекционно-токсический синдром	Геморрагический синдром

Мегалобластическая анемия (анемия Адиссона–Бирмера)

Патогенетическую основу анемии составляет замена нормобластического типа кроветворения мегалобластическим вследствие нарушения синтеза нуклеиновых кислот в условиях дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты.

Причины анемии

- Рак желудка,
- Атрофический гастрит,
- Полипоз желудка
- Удаление желудка

- Diphyllobothrium latum (конкурентное поглощение B_{12})

- Энтериты,
- Полипы, опухоли тонкого кишечника (⇩ всасывание B_{12})

Дефицит «внутреннего фактора» Касла или гаптокоррина (способствуют всасыванию вит. B_{12} в кишечнике)

Дефицит вит. B_{12} (цианокобаламина)

Запас вит. B_{12} в организме расчитан примерно на 3–5 лет

Повышенный расход витамина при беременности

I. *Дефицит витамина B_{12} (его кофермента метилкобаламина)*

⇩

Нарушение превращения фолиевой кислоты в ее коферментную форму тетрагидрофолиевую кислоту

⇩

Уменьшение синтеза тимидинфосфата (его кофермента метилкобаламина)

⇩

Уменьшение синтеза ДНК

⇩

Нарушение пролиферативных процессов

Нарушение деления и созревания (инволюция ядра) клеток эритроидного ряда с сохранением процесса их гемоглобинизации

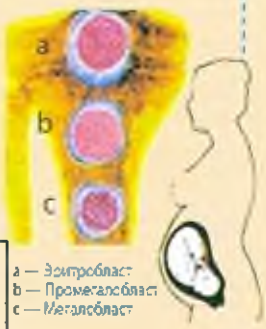
⇩

Переход с нормобластического на мегалобластический тип кроветворения

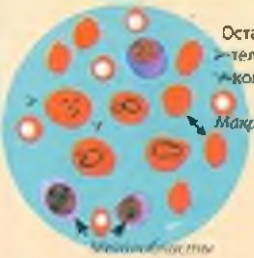
⇩

А. ***Гиперхромная, мегалобластическая анемия*** + Б. ***Лейкопения (нейтропения)***

Мегалобластический тип кроветворения ***норма*** *для эмбриона*



Мегалобластические типы кроветворения у эмбриона и у взрослого имеют лишь ***внешнее сходство!***



- Внутримозговой распад (гемолиз) эритрокариоцитов
- Эритрофагоцитоз
- Синтез антиэритроидных антител — это дополнительные патогенетические факторы анемии

II. Дефицит витамина B_{12} (его кофермента дезоксиаденилкобаламина):

1. Уменьшение образования янтарной кислоты из метилмалоновой кислоты ⇨ накопление метилмалоновой к-ты, токсичной для нервной системы.
2. Нарушение процесса миелинизации аксонов; развитие фуникулярного (от лат. funiculus — канатик) миелоза — поражения задних и боковых столбов спинного мозга ⇨ нарушения чувствительности (парестезии), нейротрофические расстройства, боли.

III. Дефицит витамина B_{12}

⇩

Нарушение пролиферации эпителиальных клеток ЖКТ

⇩

Атрофические изменения слизистых оболочек ЖКТ и развитие в них воспалительных процессов (глоссит, гастрит, энтерит…)

IV. Дефицит вит. B_{12}, фолиевой к-ты

⇩

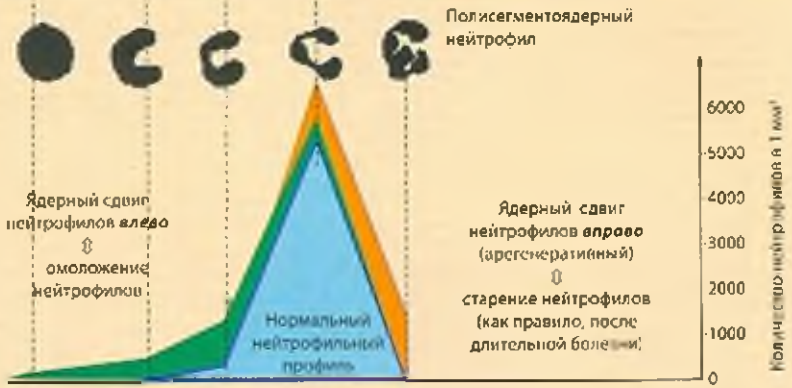
⇧ Уровень гомоцистеина в крови

⇩

⇧ Риск тромбоза, атеросклероза, ИБС

Лейкоцитарная формула. Ядерные сдвиги нейтрофилов

Нейтрофилы				лимфоциты	моноциты	эозинофилы	базофилы
миелоциты	метамиелоциты	палочкоядерные	сегментоядерные				
0%	0%	1–6%	47–72%	19–37%	3–11%	0,5–5%	0–1%



Регенеративный ядерный сдвиг влево: появление в крови юных (метамиелоцитов) и увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов — признак умеренной, как правило, оптимальной реакции костного мозга на воздействие, вызвавшее нейтрофильный лейкоцитоз

Гиперрегенеративный ядерный сдвиг влево. появление в крови метамиелоцитов, миелоцитов и др. более молодых форм нейтрофилов — признак чрезмерной пролиферации красного костного мозга (как правило, — адекватная реакция на тяжело протекающие инфекционные или гнойно-септические процессы, реже — неадекватная индивидуальная реакция на умеренное воздействие)

Дегенеративный ядерный сдвиг влево:

- как правило, нейтропения +
- увеличение палочкоядерных нейтрофилов +
- появление ***дегенеративных форм лейкоцитов***

Псевдорегенеративный ядерный сдвиг влево:

Пельгеровские лейкоциты — доминантно-наследуемая аномальная форма ядер нейтрофилов (патологического значения не имеет)

Форма ядра может ввести в заблуждение относительно ядерного сдвига нейтрофилов

NB! **Токсигенная зернистость** (часто!) — ранний (до появления ядерного сдвига!) диагностический признак воспалительных гнойных процессов (аппендицита, перитонита и т.п.)

Лейкозы (общая характеристика)

Лейкоз — это генерализованный опухолевый процесс,

патогенетическую основу которого составляет *первичное облигатное поражение красного костного мозга*, заключающееся в ***злокачественном размножении*** (разрастании) ***кроветворных клеток с нарушением их созревания*** (дифференцировки).

Бедренная кость больного лейкозом (гиперплазия костного мозга обусловила истончение кортикального слоя)

Пунктат костного мозга (незрелые «бластные» клетки)

Основные клинические *проявления лейкозов*

Геморрагический синдром (повышенная кровоточивость, множественные кровоизлияния) вследствие поражения сосудов лейкозными инфильтратами в условиях развития тромбоцитопении (вытеснение, угнетение мегакариоцитарного ростка лейкозными клетками) и снижения свертываемости крови (недостаточное образование факторов свертывания в условиях общей интоксикации организма)

Некротическая ангина

Тяжелые инфекционно-токсические процессы, некротические поражения органов и тканей вследствия развития иммунной недостаточности (снижение способности лейкозных клеток формировать адекватный иммунный ответ, уменьшение количества непораженных иммунокомпетентных клеток, обладающих фагоцитарной активностью и способных к антителообразованию)

Нарушения функций различных органов вследствие образования в них экстрамедуллярных очагов кроветворения (лейкозных инфильтратов)

Злокачественность лейкозов оценивается по выраженности опухолевой прогрессии

Признаки ***опухолевой прогрессии*** (по Фулдсу):

- Угнетение (тотальное или избирательное) нормальных ростков кроветворения.
- Замещение дифференцированных клеток незрелыми («бластными»).
- Скачкообразная или постепенная утрата ферментативной специфичности клетками крови.
- Образование экстрамедуллярных очагов кроветворения.

- «Ускользание» опухолевого процесса из-под цитостатического (лечебного) воздействия: переход от моно- к поликлоновости.

- Появление и нарастание признаков клеточного атипизма.

- Переход от алейкемической формы (кол-во форменных элементов крови – N) к лейкемической форме (кол-во лейкозных клеток в крови более 80 × 10^9/л).

Лейкозы (формы по виду и степени зрелости лейкозных клеток)

Критерий классификации: ***Уровень блока созревания кроветворных клеток*** [классы клеток, подвергшиеся опухолевой трансформации]

Формы лейкозов

Методы распознавания

А.

I. Класс стволовых клеток
II. Класс полипотентных клеток
III. Класс унипотентных клеток
IV. Класс бластных клеток

А. ***«Незрелоклеточные» («бластные»)***

- ***Цитологический***

Метод позволяет различать между собой «бластные» и «цитарные» формы лейкозов несмотря на опухолевое перерождение клеток, но ненадежен для дифференцирования разных «бластных» форм из-за развития клеточного атипизма.

- ***Цитохимический***

Метод позволяет распознавать различные бластные клетки и, тем самым, дифференцировать «незрелоклеточные» лейкозы.

Б.

V. Класс созревающих клеток

Б. ***«Зрелоклеточные» («цитарные»)***

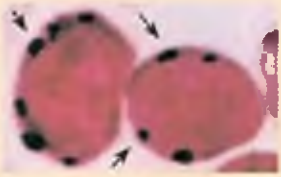
Гранулы, содержащие пероксидазу

Реакция на пероксидазу

Мелкозернистые отложения гликогена в цитоплазме

Реакция на гликоген

Липидные гранулы



Реакция на липиды

Реакции на:	Миелобласт	Лимфобласт	Монобласт	Эритробласт
Пероксидазу	+	–	+/–	–
Липиды	+	+/–	+/–	–
Гликоген	+	+	+	+/–

Цитохимическая дифференцировка бластных (острых) лейкозов
/Франко-Американо-Британская (FAB) классификация лейкозов/

Цитохимический показатель	Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)	Острые миелобластные лейкозы (ОМЛ)	Недифференцируемые лейкозы
Пероксидаза	–	+	–
ДНК полимераза (фермент -TdT)	+	–	–

Острый миелобластный (нелимфобластный) лейкоз — ОМЛ

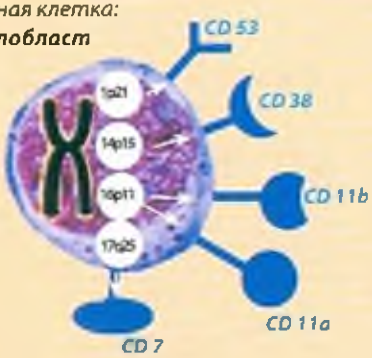
[мониторинг на генетическом уровне]

А. Исследование цитогенетических (иммунотипических маркеров)

Лейкозная клетка:
миелобласт

1p21

Локусы, где:
- ✓ цифра слева — номер хромосомы;
- ✓ «**p**» — короткое плечо хромосомы;
- ✓ «**q**» — длинное плечо хромосомы;
- ✓ цифра справа — номер локуса



CD-(Cluster of Differentiation) **маркеры** — это мембраносвязанные функциональные антигены, которые возможно распознать с помощью моноклональных антител.

Б. Использование метода полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Хромосомные транслокации, приводящие к формированию **химерных генов**, являются частой причиной развития ОМЛ [распознаются с помощью ПЦР]

Благоприятные мутации (пятилетняя выживаемость больных ОМЛ составляет 35–70%)

Неблагоприятные мутации (пятилетняя выживаемость больных ОМЛ составляет 5–15%)

Химера (от греч. Chimaira — мифическое чудовище): организм-мозаик, состоящий из генетически различных клеток

Транслокации t(8; 21) (q22; q22), т.е. химерный ген состоит из фрагментов двух разных генов: AML1 (хромосома 21) и ETO(MTG8) (хромосома 8):

Обнаруживаются у 20% взрослых больных ОМЛ:М2 (FAB-классификация)

Инверсия inv (16)(p13q22) **и транслокация** t(16; 16)(p13, q22), приводящие к образованию **химерного гена** CBFbeta-MYH11:

Обнаруживаются в 40% случаев ОМЛ:М4 (FAB-классификация)

Острый лимфобластный лейкоз — ОЛЛ (FAB-классификация)

Полипотентная лимфоидная стволовая клетка

t(7;12)
t(1;19)
t(8;14)
t(8;12)
t(2;8)

t(11;14)*
t(10;14)
t(8;14)
t(1;14)
inv(14)

* t — транслокация, inv — инверсия.

t(9;12)

Хромосомные мутации

Хромосомные мутации

Клетка-предшественница В-лимфоцитов

CALLA (CD -10)

Клетка предшественница Т-лимфоцитов

CALLA (common acute lymphocytic antigen) — специфический маркёр ранней лимфоидной предшественницы.

Общий антиген для ОЛЛ

Общий вариант ОЛЛ

В клеточный ОЛЛ

Т-клеточный ОЛЛ

Иммунотипические маркеры ***В-лимфоцитов***

CD-19
CD-22
CD-34

В-лимфоцит

Тест на выявление Т-лимфоцитов: розеткообразование (рецепторно опосредованная фиксация эритроцитов барана на Т-лимфоците)

Эритроциты барана

Световая микроскопия

Т-лимфоцит

В-клеточные варианты ОЛЛ (их — 6) возникают преимущественно у детей

Т-клеточные варианты ОЛЛ (их — 7) возникают преимущественно у взрослых (прогноз их по сравнению с В-клеточными ОЛЛ менее благоприятный: с трудом поддаются лечебным воздействиям)

Лимфаденопатия и гепатоспленомегалия — характерные клинические проявления ОЛЛ

Увеличение надключичных лимфатических узлов

Лейкемоидные реакции

Лейкемоидные реакции (ЛР) — изменения в крови и органах кроветворения, напоминающие лейкозы и другие опухоли кроветворной системы; всегда имеют реактивный (преходящий) характер, и никогда не трансформируются в опухоль, которую имитируют. Их развитие обусловлено тяжелыми формами патологии или особенностями индивидуальной реактивности организма.

Основные причины возникновения: различные инфекции, интоксикации, опухоли (вне кроветворной ткани), метастазы опухолей в костный мозг

Основные механизмы развития:
- ⇧ Пролиферация форменных элементов крови;
- ⇧ Выход из органов кроветворения форменных элементов крови, в т.ч. иногда незрелых форм (в небольшом количестве!);
- ⇩ Выселение лейкоцитов из крови в ткани

Основные проявления: изменения в костном мозге, крови, лимфатических узлах, селезенке, имитирующие опухоли кроветворной системы

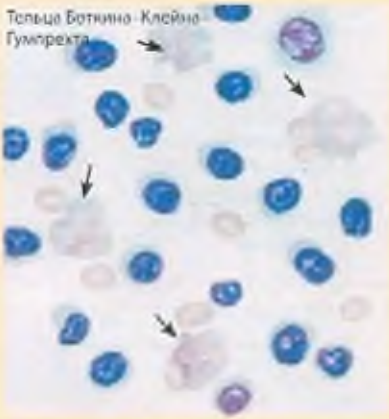
Различия проявлений лейкемоидных реакций и лейкозов

Лейкемоидная реакция миелоидного типа (нейтрофильный гиперлейкоцитоз с гиперрегенеративным ядерным сдвигом влево) напоминает хронический миелолейкоз. В отличие от ЛР, при лейкозе в крови обнаруживается «базофильно-эозинофильная ассоциация»:

базофилия (обязательно!) + эозинофилия (часто)], но не бывает токсигенной зернистости нейтрофилов; отсутствуют (в начале болезни) признаки воспаления, интоксикации, лихорадка.

Лейкемоидная реакция лимфоидного типа (лимфоцитарный гиперлейкоцитоз), возникает, чаще всего, при вирусной инфекции, после спленэктомии; напоминает хронический лимфолейкоз. В отличие от ЛР, при лейкозе в крови обнаруживаются ***тельца («тени») Боткина–Клейна–Гумпрехта***.

Лейкемоидная реакция моноцитарного типа (встречается при туберкулезе, саркоидозе, макроглобулинемии Вальденстрема, хронических воспалительных процессах); отличается от хронического моноцитарного лейкоза наличием признаков какого-либо из указанных заболеваний, в то время как хронический моноцитарный лейкоз в течение первых лет болезни — практически бессимптомен.



Решающее значение для дифференцировки лейкемоидных реакций и лейкозов имеет исследование костного мозга (трепанобиопсия): обнаружение или исключение признаков опухолевой трансформации кроветворных клеток!

Патофизиология системы гемостаза (тромбоциты и фактор фон Виллебранда)

Тромбоцитарные гранулы
α-**гранулы**:
- тромбопластин
- ф. фон Виллебранда
- тромбоцитарный фактор роста
- фибриноген
- тромбоглобулин
- фибронектин
- Ca^{++}

δ-**гранулы (плотные)**:
- биогенные амины (серотонин, катехоламины)
- АДФ
- Ca^{++}

γ-**гранулы (лизосомы)**:
- кислые гидролазы

Мегакариоцит

Тромбоциты — безъядерные фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов; продолжительность жизни – 7 дней

Фазы тромбообразования

Повреждение сосуда

⇩

Адгезия тромбоцитов (контактная стадия → стадия распластывания)

⇩

Агрегация тромбоцитов (обратимая ⇒ необратимая)

⇩

Дегрануляция тромбоцитов и тромбоцитолиз («реакция освобождения»)

⇩

Активация тромбопластина: включение II фазы – процесса гемокоагуляции

I фаза: «сосудисто-тромбоцитарный гемостаз»

Рецепторный аппарат тромбоцитов:

5 типов гликопротеиновых рецепторов: **рецепторы** к коллагену, тромбину, АДФ, катехоламинам, серотонину, тромбоксану A_2, фактору активации тромбоцитов, Fc-фрагменту иммуноглобулинов, компонентам системы комплемента, инсулину, эндотелину; **α-адренорецепторы**. Кроме того, имеются рецепторoподобные протеины, связывающие и удерживающие на поверхности тромбоцитов комплексы факторов свертывания и интегринов, участвующие в **клеточной адгезии**.

Ф. Виллебранда — гликопротеин; секретируется эндотелиальными клетками в кровоток (образует комплекс с ф. VIII, стабилизируя его в кровотоке и защищая от протеолиза) и в субэндотелий (входит в состав экстрацеллюлярного матрикса)

Триггеры быстрой секреции ф. Виллебранда:
А. Медиаторы воспаления (гистамин, лейкотриены, ФНО, интерлейкин-1),
Б. Факторы гемостаза (тромбин, фибрин, плазмин, АДФ)

Тромбоциты

Гликопротеиновый рецептор тромбоцитов (Gp-Ib)

Дефицит/дефект Gp — Ib
↓
Тромбоцитопатия Бернара–Сулье

Фактор фон Виллебранда — один из основных маркеров повреждения эндотелия; инициатор адгезии тромбоцитов (образования тромбоцитарного тромба)

Болезнь Виллебранда = дефицит/дефект ф. Виллебранда + вторичный дефицит ф.VIII

Эндотелий

Геморрагические состояния

Сосудисто-тромбоцитарная фаза тромбообразования (механизмы адгезии и агрегации тромбоцитов)

Тромбоциты в кровотоке

Повреждение сосудистой стенки — изменение метаболизма, физико-химических свойств, конформации белков, структуры

Адгезия тромбоцита (контактная стадия)

I. Протеиновый механизм (обнажение адгезивных белков субэндотелиального матрикса):
- Фактор Виллебранда,
✓Фибронектин,
✓Тромбоспондин,
✓Фибриноген,
✓Коллаген…

P селектин

Гликопротеиновый рецептор (Gp-Ib) к ф. фон Виллебранда

Фактор фон Виллебранда инициирует экспрессию различных тромбоцитарных рецепторов, в т.ч. **P-селектина** — одного из основных маркеров активизации тромбоцитов

Адгезия тромбоцита (стадия распластывания)

Активированный тромбоцит (сеть микрофиламентов)

II. Ионный механизм:
Накопление в зоне повреждения сосуда ионов водорода, калия, кальция (результат метаболических нарушений) → изменения зарядов сосудистой стенки и тромбоцитов → появление между ними сил электростатического взаимодействия.

Ca^{++}
- Образование кальциевых мостиков между сосудистой стенкой и тромбоцитами
- Активация образования эндоперекисей простагландинов — источников тромбоксанов (результат активации фосфолипазы)
- Изменение формы тромбоцитов (результат влияния на процесс обратимой полимеризации сократительного белка тромбоцитов — тромбастенина)
- Стимуляция «реакции освобождения»

III. Нуклеотидный механизм:
- АДФ — проагрегант; фермент апираза (АДФаза)-антиагрегант
- цАМФ — антагонист АДФ (способствует удалению Ca^{++} из цитоплазмы в ЭПР, ингибирует все функции тромбоцитов)

Агрегация тромбоцитов (обратимая, рыхлая)

Фибриноген

Гликопротеиновые рецепторы (Gp-IIb/IIIa) к фибриногену

Дефицит Gp-IIb/IIIa → тромбастения Гланцмана

IV. Простагландиновый механизм
А. Проагреганты — PgE_2, PgF_2,
Тромбоксан A_2:
- Ингибитор аденилатциклазы
- Сильный вазоконстриктор.

Б. Антиагреганты — PgD2,
Простациклин (PgI_2):
- Активатор аденилатциклазы,
- Сильный вазодилататор.

Агрегация тромбоцитов (необратимая)

V. Гомоцистеиновый механизм повреждения сосудов и тромбообразования:
(этот механизм включается в условиях дефицита вит. B_6, B_{12}, фолиевой к-ты; действия оральных контрацептивов, циклоспорина; мутации гена редуктазы — МТГФР, приводящих к нарушению превращения гомоцистеина в метионин).
Эффекты гомоцистеина:
✓Активация ПОЛ в эндотелиоцитах
✓Уменьшение синтеза NO, простациклина, гепариноидов
✓Увеличение экспрессии фактора фон Виллебранда
✓Повышение чувствительности тромбоцитов к АДФ, тромбину

Лизис и дегрануляция тромбоцитов

Типовые формы нарушений гемостаза

А. По патогенезу:

Поврежденная ткань

Плазма крови

Внутреннее свертывание

протеазы

катехоламины

XII → XIIa

XI → XIa

IX → IXa – VIIIa

Активированные тромбоциты

адгезия

агрегация

«реакция освобождения»

первичный тромб

Вазопатии (нарушения метаболизма, физико-химических свойств, конформационные изменения белковых молекул, структурные повреждения сосудистой стенки)

Внешнее свертывание

VIIa ← VII

Коагулопатии (уменьшение/увеличение свертывающей или антикоагулянтной активности)

Нарушения образования первичного тромба (изменения количества или свойств тромбоцитов)

Va + VIIIa + Ca^{++} + Xa → X

Протромбин (II) → Тромбин (IIa)

Фибриноген → Фибрин

Плазминоген → Плазмин → Растворимые пептиды

ф. Хагемана или тканевые активаторы

Б. По характеру расстройств:

Гипокоагуляционно-геморрагические состояния (повышенная кровоточивость, склонность к повторным кровотечениям/кровоизлияниям, возникающим спонтанно или после незначительных травм)

Тромбогеморрагические состояния (комбинированные нарушения интермиттирующего типа)

Гиперкоагуляционно-тромботические состояния (повышенная склонность к тромбообразованию и свертыванию крови)

Синдром ТАР (Тромбоцитопения Аплазия Радиальная) — частое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся сочетанием тромбоцитопении и двусторонним отсутствием лучевой кости с сохранением первого пальца кисти

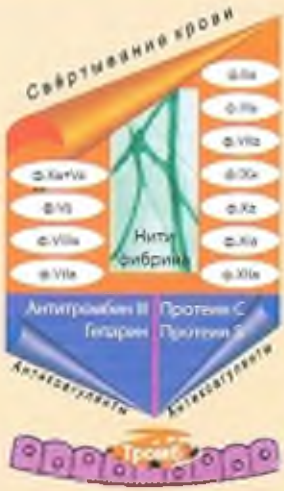
Сгусток крови (в нитях фибрина запутались эритроциты)

Гиперкоагуляционно-тромботические состояния (наследственные тромбофилии)

Факторы свертывания крови:
I — Фибриноген
II — Протромбин
III — Тканевой тромбопластин
IV — Ионы кальция
V — Ас-глобулин, проакцелерин
VII — Проконвертин
VIII — Антигемофильный глобулин А

Мутация G20210 в гене протромбина (ф.II) — вторая по частоте причина наследственной тромбофилии: *повышенный синтез ф.II.*

Антитромбин III (AT-III) — один из основных компонентов противосвертывающей системы; синтезируется в печени, а также эндотелием; ингибирует все протеазы свертывания (за исключением ф.VII), плазмин, трипсин, C1s компонент комплемента. Ингибиторная активность AT-III резко повышается в присутствии гепарина.



Факторы свертывания крови:
IX — Фактор Кристмаса, (антигемофильный глобулин В)
X — Фактор Стюарта-Прауэра (протромбиназа)
XI — Плазменный предшественник тромбопластина (фактор Розенталя)
XII — Фактор Хагемана (фактор контакта)
XIII — Фибринстабилизирующий фактор
XIV — Прекалликреин (фактор Флетчера)
XV — Кининоген (фактор Фитцджеральда-Фложе)

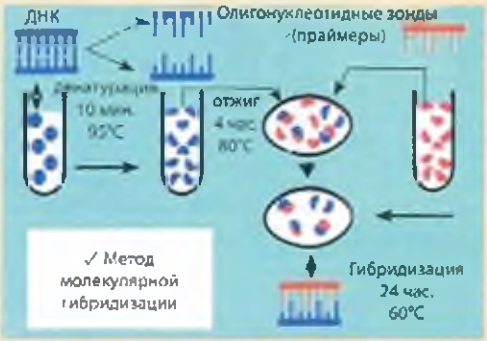
Протеин С — это витамин К-зависимая протеаза; синтезируется в печени; часть молекулы, сходная с эпидермальным фактором роста, обеспечивает связывание ионов кальция.
Протеин S — неферментативный кофактор ферментативного расщепления протеином С ф.Va и ф.VIIa (Протеин S может стимулировать рост клеток — это ростовой фактор)

Дефицит/дефект антитромбина III

Дефект ф.V (Лейденская мутация — мутация R506Q в нуклеотиде 1691 гена ф.V): **феномен «APC резистентности»** (устойчивость ф.Va к Активированному протеину (Protein) C — самая частая форма наследственной тромбофилии

Дефицит/дефект протеина С

ДНК — диагностика наследственных тромбофилий



✓ Электрофоретическое определение продуктов ПЦР, образуемых в пробах ДНК с Лейденской мутацией

Дорожки: 2, 4, 5, 7, 8, 9 — ДНК пациентов, содержащая Лейденскую мутацию, 3, 6 — ДНК пациентов, не содержащая Лейденскую мутацию, 1 — молекулярные маркеры

Гипокоагуляционно-геморрагические состояния (геморрагический синдром)

Нарушения II фазы тромбообразования

Коагулопатии	
наследственные	приобретенные
Гемофилия А (дефицит ф.VIII)	1. Недостаточное образование факторов свертывания (заболевания печени, дефицит вит. К)
Гемофилия В (дефицит ф.IX)	
Гемофилия С (дефицит ф.XI)	2. Повышенный расход факторов свертывания (посттравматические состояния, обширные операции)
Болезнь Виллебранда	
Афибриногенемия (дефицит ф.I)	
Дефицит прекалликреина (ф.XIV)	3. Аутоиммунное ингибирование факторов свертывания
Дефицит кининогена (ф.XV)	4. Активация антикоагулянтов и системы фибринолиза

Нарушения I фазы тромбообразования

Тромбоцитопении	Тромбоцитопатии
1. Недостаточное образование тромбоцитов (синдром Вискотта–Олдрича, лучевая болезнь, гипо- и метаплазия костного мозга, тромбоцитопеническая пурпура)	1. Нарушения адгезивных свойств тромбоцитов (тромбоцитопатия Бернара–Сулье, болезнь фон Виллебранда)
2. Повышенное потребление тромбоцитов (обширная травма тканей, массивные кровоизлияния)	2. Нарушения агрегационных свойств тромбоцитов (тромбастения Гланцмана: дефицит Gp-IIb/IIIa)
3. Патологическое разрушение тромбоцитов (иммунный/неиммунный тромбоцитолиз)	3. Нарушения «реакции освобождения»

Гематомный тип кровоточивости (массивные, глубокие, напряженные, болезненные кровоизлияния в суставы, мышцы, подкожную и забрюшинную клетчатку)

Петехиально-синячковый тип кровоточивости (появление на коже и слизистых оболочках мелких безболезненных, без признаков воспаления, мелкоточечных геморрагических высыпаний)

Время кровотечения (проба Дюка):
Норма (2–3 мин) **Увеличение**

Время свертывания крови:
Увеличение **Норма (5–10 мин)**

Ретракция кровяного сгустка:
Норма (30–60 мин) **Отсутствие**

Протромбиновый индекс:
Снижение **Норма (95–105%)**

ДВС (диссеминированное внутрисосудистое свертывание) - синдром

ДВС-синдром — это типовая форма нарушений системы гемостаза, патогенетическую основу которой составляет *генерализованная диффузная гемокоагуляция с образованием множества фибриновых сгустков и микротромбов в сосудах микроциркуляторного русла, ведущая ко вторичной активации фибринолиза, истощению антисвертывающей системы*, и характеризующаяся развитием полиорганной недостаточности (чаще всего дыхательной и почечной), глубокими дистрофическими изменениями (вплоть до некроза) в различных тканях вследствие нарушения микроциркуляции, возникновения множества микрокровоизлияний и, нередко, профузных кровотечений.

• Генерализованные инфекции и септицемии; • Все виды шока; • Распад опухолей;
• Обширные механические травмы, большие хирургические вмешательства; • Акушерско-гинекологическая патология (эмболия околоплодными водами, кесарево сечение);
• Переливание больших количеств донорской крови; • Тяжелые аллергические реакции (чаще III типа); • Значительный внутрисосудистый гемолиз; • Аутоиммунные болезни;
• Хронический гломерулонефрит; • Терминальные состояния организма...

ПРИЧИНЫ ДВС-синдрома

Патогенез ДВС-синдрома *(англ. Disseminated intravascular coagulation — DIC)*

Патогенез ДВС-синдрома *(англ. DIC /Death is Coming/ синдром «наступающей смерти»)*

Инициальные патогенетические факторы

Активация прокоагулянтного звена свертывания крови по внешнему механизму вследствие поступления в кровоток большого количества тканевого тромбопластина (напр., при травматической операции, краш-синдроме)	**Активация сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза** вследствие генерализованного повреждения сосудистого эндотелия и/или первичной активации тромбоцитов (напр., при системных васкулитах, выраженных аллергических реакциях)	**Одновременная активация прокоагулянтного и сосудисто-тромбоцитарного механизмов гемостаза** (напр., при внутрисосудистом гемолизе, экстракорпоральном кровообращении)

I стадия ДВС-синдрома: стадия ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ

Образование множества фибриновых сгустков, микротромбов, агрегатов клеток

Нарушения микроциркуляции

II стадия ДВС-синдрома: стадия НАРАСТАЮЩЕЙ КОАГУЛОПАТИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ

Повышенный расход тромбоцитов, фибриногена и других плазменных факторов коагуляции

III стадия ДВС-синдрома: стадия ВЫРАЖЕННОЙ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ

вследствие: • Коагулопатии потребления; • Блокирования полимеризации фибрин-мономера избытком тромбина;
• Блокирования фибриногена продуктами деградации фибрина;
• Формирования растворимых комплексов фибрин-мономер, резистентных к тромбину;
• Активации фибринолиза (продукты деградации фибрина обладают антикоагулянтным и антиагрегантным действием).

Острая почечная недостаточность, гемодиализ

Капиллярно-трофическая недостаточность в различных органах ⇒ гипоксия ⇒ выделение БОВ (гистамин, Pg), ацидоз, дисиония ⇒ повышение проницаемости сосудистых мембран

Лизис микротромбов ⇒ частичное восстановление кровотока в микрососудах

Геморрагический синдром (множественные кровоизлияния, профузные кровотечения)

«Влажное легкое»

Острый респираторный дистресс-синдром!!!

IV стадия ДВС-синдрома: стадия ВОССТАНОВЛЕНИЯ (при благоприятном течении синдрома и эффективной терапии)

Летальность при ДВС-синдроме ≈50-60% !!!

Альвеолярная гиповентиляция обструктивного типа

Патогенетическую основу данного типа гиповентиляции составляет ***повышение неэластического сопротивления*** *движению воздушных потоков по дыхательным путям*

Неэластическое (резистивное, аэродинамическое) сопротивление зависит от:

1. **Проходимости воздухоносных путей** (чем меньше их диаметр, тем больше сопротивление потоку, и наоборот)

2. **Скорости воздушных потоков** (чем больше скорость, тем больше турбулентность потока, и тем больше сопротивление движению воздуха в воздухоносных путях)

«Obturatio» («закупоривание»)

Причины снижения проходимости верхних дыхательных путей (ВДП):

- **Обтурация** — частичная или полная ВДП (у новорожденных — аспирация околоплодных вод, мекония, слизи; у взрослых — западание языка при коматозном состоянии, попадание пищи при нарушении глотания, отек гортани, ее поражение при дифтерии)
- **Компрессия** ВДП (при диффузном зобе, заглоточном абсцессе, опухолях средостения)
- **Стеноз** гортани или трахеи (образование рубцов при химических или термических ожогах)
- **Спазм мышц** гортани (при истерии, холодовом раздражении, попадании в гортань инородных тел)

Причины снижения проходимости нижних дыхательных путей (НДП):

- **Спазм бронхиол** (приступ бронхиальной астмы)
- **Обтурация** НДП (слизью, кровью)
- **Компрессия** НДП (напр., опухолью)
- **Перекруты** НДП (при эмфиземе, фиброзе)
- **Экспираторный коллапс** НДП (при активном выдохе в условиях снижения эластичности легких, или предсуществующего уменьшения просвета НДП)

Патогенез альвеолярной гиповентиляции обструктивного типа

Нормальные

«Экспираторный коллапс»

Повышение резистивного сопротивления воздушному потоку

Энергетическое «удорожание» процесса вентиляции (⇧«цены дыхания») вследствие увеличения работы дыхательных мышц по преодолению сопротивления

↓

Утомление и снижение работоспособности дыхательных мышц

Изменения паттерна (объемно-временных параметров) дыхания

Стенотическое дыхание (инспираторная одышка) при ⇩ проходимости ВДП (⇧⇧ фаза вдоха из-за того, что дыхания включения тормозного рефлекса Геринга — Брейера)

Экспираторная одышка при ⇩ проходимости ВДП (⇧⇧ фаза выдоха из-за развития экспираторного коллапса)

⇩ мин. объем альвеолярной вентиляции

↓

Альвеолярная гиповентиляция

Альвеолярная гиповентиляция рестриктивного типа

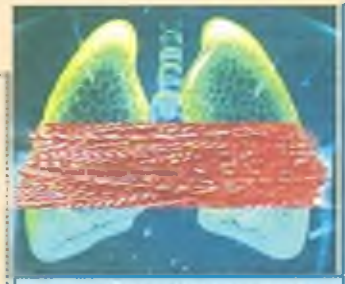
Патогенетическую основу данного типа гиповентиляции составляет ***увеличение эластического сопротивления*** *дыханию*

«Restrictio» (ограничение)

📖 Эластическое сопротивление зависит от:

1. Дыхательного объема (работа по преодолению эластического сопротивления прямо пропорциональна дыхательному объему: чем больше растягиваются легкие, тем больше требуемое усилие для их расправления)

2. Растяжимости легочной ткани, а также от состояния плевры, плевральной полости, подвижности реберно-суставного аппарата грудной клетки



Причины уменьшения эластичности легочной ткани:

- Пневмония
- Пневмосклероз
- Пневмофиброз
- Застой крови в легких
- Интерстициальный отек легких

N8!

••• Дефицит сурфактанта

Внелегочные причины уменьшения расправления легких:

Пневмо-, гемо-, гидроторакс;
Фиброз плевры;
Плевральные сращения;
Врожденная и приобретенная тугоподвижность костно-суставного аппарата грудной клетки (окостенение, отложение солей);
Деформации (кифоз, лордоз, сколиоз), опухоли, травмы грудной клетки....

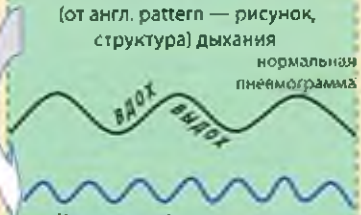
Экссудативный плеврит (рентгеноскопия)

Патогенез
альвеолярной гиповентиляции рестриктивного типа

Повышение эластического сопротивления дыханию

Изменения паттерна (от англ. pattern — рисунок, структура) дыхания

нормальная пневмограмма



Частое, неглубокое «короткое» дыхание

Энергетическое «удорожание» процесса вентиляции
(⇧ «цены дыхания» вследствие увеличения работы дыхательных мышц по преодолению сопротивления)

Утомление и снижение работоспособности дыхательных мышц

Увеличение доли физиологического мертвого пространства в дыхании

Альвеолярная гиповентиляция

⇧Скорости движения воздуха в дыхательных путях ⇨ ⇧турбулентности воздушных потоков → ⇧аэродинамического сопротивления дыханию (обструктивный компонент)

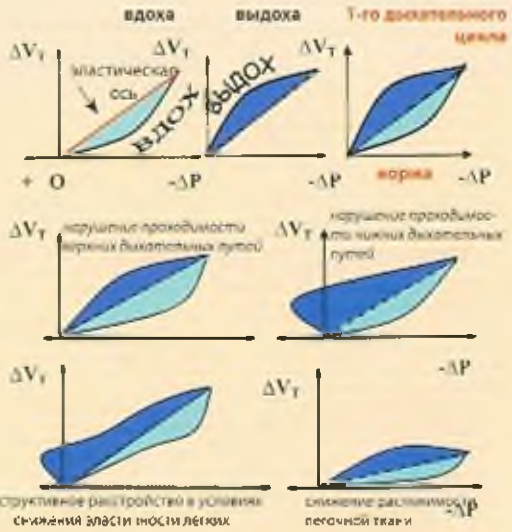
Легочный гистерезис
(диагностическое значение)

Легочный гистерезис (от греч. hysteresis — отставание[1]) — «дыхательная петля» (петля «поток-объем») — графическое изображение зависимости между изменениями транспульмонального (альвеолярного) давления и дыхательного объема. Анализ «дыхательной петли» позволяет достаточно точно дифференцировать обструктивные и рестриктивные нарушения внешнего дыхания.

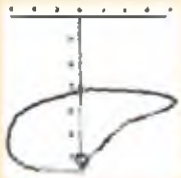
Схематическое изображение дыхательных петель

Для построения дыхательной петли используется **общая плетизмография**. Метод базируется на законе Бойля (т.е. на законе постоянства соотношения между давлением и объемом газа при постоянной температуре) и проводится путем одновременной регистрации на двухкоординатном самописце изменений дыхательного объема (ΔV_T) и альвеолярного давления (ΔP). При этом испытуемый дышит через пневмотахографическую трубку воздухом герметической камеры плетизмографа.

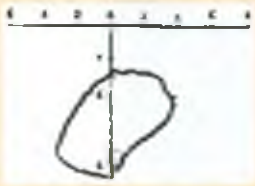
Выделенные цветом площади отражают работу дыхательных мышц по преодолению **неэластического сопротивления дыханию** при осуществлении:



Зарегистрированные у пациентов «дыхательные петли»



Скрытая обструкция нижних дыхательных путей



Начальные проявления эмфиземы легких (снижение эластических свойств легких)

✓ **Угол наклона** к линии ΔP **«эластической оси»** (син. «линии растяжимости») легких (эта линия соединяет точки переключения дыхательных фаз) **отражает величину сопротивления дыханию**. Уменьшение угла — свидетельство нарастания сопротивления (неэластического или эластического) дыханию и наоборот.

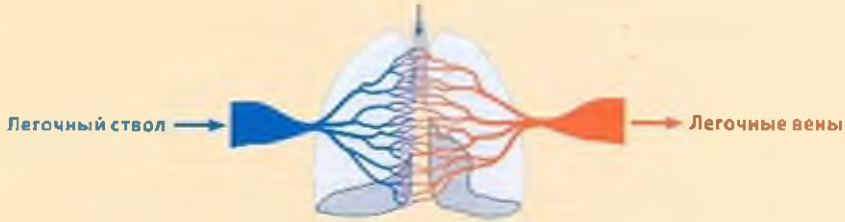
✓ **Изменения формы дыхательной петли** — свидетельство **нарушения бронхиальной проходимости**: при вдохе (деформация нижней части петли) или выдохе (деформация верхней части петли) [деформация — признак нарушения равномерности расправления или спадения различных участков легких]

✓ **Смещение верхней части петли** в сторону положительных значений транспульмонального давления — свидетельство **активного выдоха**

[1] Здесь — отставание изменения ΔV_T от ΔP.

Нарушение легочной перфузии

Нарушение легочной перфузии — это типовая форма патологии системы внешнего дыхания, патогенетическую основу которой составляет неадекватность тотального капиллярного кровотока в малом круге кровообращения объему альвеолярной вентиляции за определенный период времени.

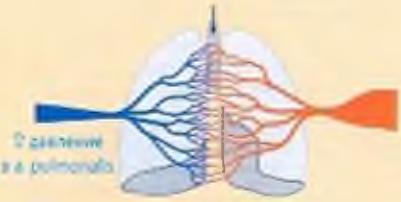


Формы нарушения легочной перфузии

I. *Гипертензивный тип*

(повышение давления в сосудах малого круга кровообращения)

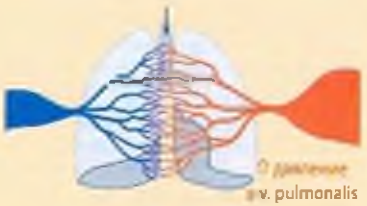
Ia. *Прекапиллярная форма*



Уменьшение кровотока в системе легочной артерии:

- Спазм артериол системы легочной артерии при:
  - высотной гипоксии — $\downarrow P_aO_2$ (рефлекс Эйлера–Лильестранда)
  - микроэмболии сосудов системы a. pulmonalis, • васкулитах…
- Облитерация сосудов системы a. pulmonalis (склерозирование, воспаление сосудистой стенки)
- Компрессия сосудов системы a. pulmonalis (повышение внутриальвеолярного давления воздуха при хроническом кашле или тяжелых приступах кашля; • искусственная вентиляция легких под положительным давлением)

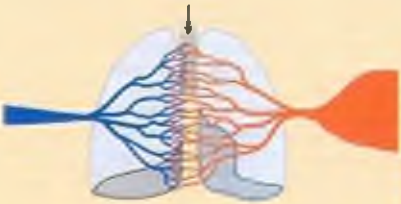
Ib. *Посткапиллярная форма*



Уменьшение оттока крови из системы легочных вен:

- Левожелудочковая недостаточность
- Сдавление вен аневризмой, опухолями средостения, спайками

Ic. *Смешанная форма легочной гипертензии*



- При переполнении кровью левого предсердия и легочных вен возникает спазм сосудов системы a. pulmonalis (рефлекс Китаева)
- Врожденные пороки сердца со сбросом крови «слева–направо» (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородок)

- Стеноз устья a. pulmonalis (*указан простой стрелкой*)

Контрастные вены пупочных, воротных и кругов кровообращения в правой желудочек (УЗК), лимфатические сосудистые пути оттока из ЛЖ, постоянные анастомозы, расширенные и извитые (двойная стрелка) — признаки сложных нарушений

II. *Гипотензивный тип*

Причины снижение давления в сосудах малого круга кровообращения:

- Внелегочное шунтирование кровотока («сброс справа–налево»).
- Правожелудочковая недостаточность.
- Гиповолемия (кровопотеря, коллапс, шок)

NB! Ингаляция кислорода практически не повышает степень оксигенации крови в условиях нарушения легочной перфузии (простейшая функциональная тест-проба)

Нарушения вентиляционно-перфузионных отношений

Патогенетическую основу данной самостоятельной формы нарушения газообменной функции системы внешнего дыхания составляют **регионарные несоответствия** (на уровне долей, сегментов, субсегментов, отдельных групп альвеол) **между альвеолярной вентиляцией и капиллярным кровотоком.**

Соответствие между альвеолярной вентиляцией и капиллярным кровотоком в легких (**тотальное соответствие**), а также в их отдельных участках (**регионарное соответствие**), определяющее эффективность газообменной функции системы внешнего дыхания в целом, оценивается с помощью соответствующих показателей вентиляционно-перфузионных отношений

Показатели вентиляционно-перфузионных отношений в норме

Для легких (в целом)

$\dot{V}_{A\,t}/\dot{Q}_{c\,t} = 0{,}8 - 1{,}0$

Для отдельных участков легких

$\dot{V}_{A\,r}/\dot{Q}_{c\,r} = 0{,}8 - 1{,}0$

где: $\dot{V}_A$ — мин. объем альвеолярной вентиляции, $\dot{Q}_c$ — мин. объем капиллярного кровотока, t — тотальный, r — регионарный

Причины развития регионарной альвеолярной гиповентиляции:
- *местные нарушения обструктивного типа (обтурация, спазм, компрессия нижних дыхательных путей)*
- *местные нарушения эластичности легочной ткани*
- *местное неравномерное действие сил вдоха и выдоха*
- парадоксальное или маятникообразное дыхание при одностороннем параличе диафрагмальной мышцы
- легочно-плевральные сращения
- деформации грудной клетки

Причины нарушения регионарного капиллярного кровотока в легких:
- закупорка отдельных мелких кровеносных сосудов (микроэмболия, микротромбоз)
- локализованная облитерация кровеносных сосудов (атеросклероз, васкулит)
- местный ограниченный спазм сосудов (внутрилегочные рефлексы...)
- компрессия мелких сосудов спайками, опухолью...
- чрезмерное внутрилегочное шунтирование крови (включение альвеоло-васкулярных или бронхо-васкулярных рефлексов при патологических процессах в легких)

Регионарные нарушения альвеолярной вентиляции и капиллярного кровотока выявляются с помощью радиоизотопных методов исследования

«Обесценивание» регионарного капиллярного кровотока

$\dot{V}_{A\,r}/\dot{Q}_{c\,r} < 0{,}8 - 1{,}0$

«Обесценивание» регионарной альвеолярной вентиляции

$\dot{V}_{A\,r}/\dot{Q}_{c\,r} > 0{,}8 - 1{,}0$

Увеличение «**венозной примеси**» в крови, оттекающей из легких

↓

Гипоксемия
+
Гиперкапния

(NB! Изменения альвеолярной вентиляции или капиллярного кровотока в интактных (непораженных) участках легких не могут компенсировать возникшие нарушения вентиляционно-перфузионных отношений в других участках легких, т.е. любое отклонение $\dot{V}_{A\,r}/\dot{Q}_{c\,r}$ от нормы носит патологический характер).

Нарушения диффузионной способности альвеолокапиллярных мембран («диффузии легких»)

📖 Диффузионная способность легких (DL) определяется количеством газа (O_2 или CO_2, в мл), проходящим через альвеолокапиллярные мембраны в течение 1 мин при градиенте PO_2 или PCO_2 (т.е. разности парциальных давлений газа по обе стороны мембраны) равным 1 мм рт. ст.

Схема аэрогематического барьера

Электронограмма выстилающего комплекса альвеол (фиксация четырехокисью осмия с докраской раствором рутениевого красного)

1 — эндотелиальная клетка капилляра; 2 — базальная мембрана эндотелия капилляра; 3 — интерстициальный слой; 4 — базальная мембрана клеток альвеолярного эпителия; 5 — пневмоцит I типа; 6 — пневмоцит II типа; 7 — альвеолярный макрофаг; 8 — просвет альвеолы; 9 — просвет капилляра

Диффузионная способность легких по кислороду (норма)

DL_{O_2} = 15 мл O_2/мин/мм рт. ст.

Причины снижения диффузионной способности альвеолокапиллярных мембран

1 — *Дефицит сурфактанта* вследствие:
- нарушения кровообращения в легких;
- врожденной недостаточности синтеза ПАВ (**«синдром гиалиновых мембран»**);
- воздействия ионизирующей радиации;
- вдыхания кислорода, озона в больших концентрациях;
- табакокурения;
- действия паров этилового спирта…

2 — *Увеличение интерстициального слоя:*
✓ Интерстициальный отек:
- левожелудочковая недостаточность,
- вдыхание газообразных токсических веществ NH_3, Cl, фосгена, серного газа.

✓ Диффузный фиброзирующий альвеолит (синдром Хаммена–Рича):
- аллергические формы («легкое фермера» — при вдыхании спор актиномицетов, образующихся на заплесневелом сене; «легкое работника зернохранилища» — при вдыхании пыли, содержащей зернового долгоносика; заболевания, связанные с вдыханием термофильных актиномицетов при использовании кондиционеров);
- наследственные формы…

3 — Утолщение стенок капилляров:
- возрастные изменения сосудов;
- микроангиопатии при сахарном диабете …

NB! Диффузионная способность CO_2 в 20 раз больше, чем O_2. Этот факт объясняет развитие лишь гипоксемии при умеренных нарушениях диффузионной способности легких

1+2+3 — Пневмокониозы (хронические заболевания легких, вызываемые вдыханием пыли):
- Асбестоз; • Силикоз; • Бериллиоз, • Антракоз

Силикоз (видны сетевидные и очаговые затемнения легочных полей)

Сурфактант и синдром острого повреждения легких

Синдром острого повреждения легких (СОПЛ) — это полиэтиологическая форма патологии системы внешнего дыхания, проявляющаяся в развитии тяжелой дыхательной недостаточности вследствие поражения альвеолокапиллярных мембран. Ключевую патогенетическую роль в развитии СОПЛ играет недостаточность сурфактанта легких

«СУРФАКТАНТ»:

сурфактантная система ⇄ антисурфактантная система

Сурфактантная система включает в себя:

1. Клетки-продуценты поверхностно-активных веществ легких (ПАВл):
- альвеолоциты II типа
- бронхиальные клетки Клара
- альвеолярные макрофаги

2. Выстилающий комплекс на поверхности альвеол:
- монослой ПАВл, состоящий, в основном, из **фосфолипидов** (85%), а также **белков** полисахаридов, холестерина и жирных кислот
- гипофаза — коллоидная система, состоящая из воды и находящихся в ней в виде мицелл ПАВл (резерв)

Антисурфактантная система

Фагоцитоз отработанного сурфактанта альвеолярными макрофагами с помощью scavenger-рецепторов

Мукоцилиарный клиренс (перемещение отработанного сурфактанта в зону активного мукоцилиарного транспорта по градиенту поверхностной плотности ПАВл)

Фосфолипазный механизм

Фосфолипаза А₂ (источник — бронхиальные клетки Клара)

Липокортин-1 (синтезируется альвеолоцитами, эндотелиоцитами)

Трипсин, хемотрипсин и др.протеазы, обнаруживаемые в бронхиальных и альвеолярных смывах

Фосфолипиды монослоя ПАВл

Лизофосфолипиды (* реутилизируются при синтезе ПАВл; *активируют митоз АЦ II типа)

Глюкокортикоиды

Арахидоновая кислота

Лейкотриены (ЛТВ4, ЛТС4, ЛТД4)

Простагландины, в т.ч. тромбоксан А₂

Жирные кислоты (* источник энергии для АЦ II типа)

Антипротеазы:
- *α₁ — антитрипсин,
- *α₂ — антихемотрипсин,
- *α₂ — макроглобулин… (источник — секреторные клетки бронхиол)

► Сурфактант — ассоциированные белки (СБ):

СБ-А (прочно связан с фосфолипидами): участвует в формировании ПАВл, ↑ реутилизацию отработанного сурфактанта АцII, защищает сурфактант от ингибирующего действия сывороточных белков, обладает опсонизирующим действием.

СБ-D (слабо связан с фосфолипидами) — это опсонин.

СБ-С, СБ-В — стабилизаторы ПАВл.

СБ-С — маркер пневмоцитов II типа!

СИНТЕЗ ПАВл

Стимуляторы:
- Глюкокортикоиды
- Катехоламины
- Т3, Т4
- Эстрогены
- Эндорфины
- Эндотелин
- Вазопрессин
- Pg F

Ингибиторы:
- Инсулин
- Ацетилхолин
- СБ-А

Синдром острого повреждения легких. Острый респираторный дистресс-синдром

Синдром острого повреждения легких [СОПЛ] (син.: *«респираторный дистресс-синдром», «шоковое легкое», «синдром гиалиновых мембран», «постперфузионное легкое», «посттравматическое легочное повреждение»*), является постоянным спутником любой острой хирургической и соматической патологии и во многом определяет течение и исходы экстремальных состояний организма.

Частота СОПЛ
(по России, в среднем):
- у 15 % больных с острой хирургической или соматической патологией!
- 23 случая в год на 1000 больных в реанимационных отделениях!

Критерии СОПЛ
(Американо-Европейская согласительная комиссия по СОПЛ):

1. **Острое развитие.**
2. **Гипоксемия. Индекс оксигенации < 300 мм рт. ст.**
3. **Давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) <18 мм рт. ст.**
4. **Билатеральная инфильтрация легких на рентгенограмме грудной клетки.**

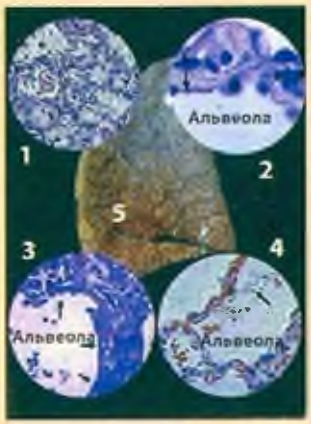
Индекс оксигенации = p_aO_2 / FIO_2
(в N не ниже 360–400 мм рт. ст.), где
p_aO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; FIO_2 — фракция O_2 во вдыхаемом воздухе (в N = 0,2).

Респираторный дистресс-синдром (РДС)
(наиболее тяжелый вариант синдрома острого повреждения легких)
Индекс оксигенации < 200 мм рт. ст.!

РДС новорожденных (первичный) | РДС взрослых (вторичный)

Причины РДСВ

- Шоковые состояния.
- ДВС синдром.
- Диффузные легочные инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые…).
- Травмы грудной клетки (контузии легких).
- Обширные хирургические вмешательства.
- Постреанимационная болезнь.
- Аспирация воды, желудочного содержимого.
- Ингаляционный наркоз (например, фторотановый).
- Неадекватная ИВЛ.
- Кислородотерапия.
- Массивная гемотрансфузия.
- Передозировка ряда лекарств (напр., метадона, морфина, барбитуратов, некоторых кардиоваскулярных медикаментов)…



Макро- и микроскопическая картина легкого при РДС:
1 — гетерогенность нарушений: утолщение и распад альвеолокапиллярных мембран, спадение и перерастяжение альвеол; повышение проницаемости мембран (в просвете альвеол — эритроциты, фибрин); 2 — интерстициальный отек; 3 — гиалиновые мембраны (выстилка из белков и некротизированных пневмоцитов); 4 — альвеолярный отек (*по стрелке* — некротические массы); 5 — множественные подплевральные кровоизлияния («влажное легкое»).

Стадии развития РДСВ

I стадия
(конец первых — начало 2-х суток)
- Начальные признаки гипоксии (эйфория, тахикардия, тахипноэ).
- На рентгенограмме — усиление легочного рисунка, мелкоочаговые тени.

При правильном лечении летальность близка к нулю!

II стадия
(начинается на 2–3-и сутки)
- Выраженная одышка.
- Ослабленное дыхание (аускультативно).
- На рентгенограмме: выраженные очаговые тени, иногда сливного характера.

Летальность — до 40%

III стадия
(развивается на 4–5-е сутки)
- Спутанное сознание.
- На рентгенограмме: снижение прозрачности легочных полей.
- Перевод больных на ИВЛ.

IV стадия — терминальная
Летальность — до 100%

Респираторный дистресс-синдром взрослых

Респираторный Дистресс-Синдром Взрослых (**РДСВ**), франц. — Syndrome de Detresse Respiratoire Aigue (**SDRA**) : англ. — Acute Respiratory Distress Syndrome (**ARDS**)

Дефицит «сурфактанта» ⇨ I + II ÷ III + IV:

I. Альвеолярная гиповентиляция

А. Рестриктивный компонент

[⇩ поверхностного натяжения (ПН) выстилающего слоя альвеол ⇨ ⇧ эластического сопротивления дыханию ⇨ спадение альвеол (ателектазирование) ⇨ перекачка воздуха из коллабированных альвеол в смежные альвеолы, их перерастяжение ⇨ нарушение стабильности альвеолярного пространства ⇨ ⇩ альвеолярной вентиляции + риск развития синдрома «утечки воздуха», т.е. баро/волюмотравмы легких в условиях проведения ИВЛ].

Б. Обструктивый компонент

[⇩ продольного градиента поверхностно-активных веществ (ПАВ) ⇨ нарушение санации дыхательных путей (ДП), т.е. перемещения слизи, отмершего эпителия, микробных клеток в зону мукоцилиарного транспорта ⇨ закупорка ДП ⇨ ⇧ неэластического сопротивления дыханию ⇨ гиповентиляция – риск инфицирования легких.]

[⇩ ПН выстилки нижних ДП (начиная с 17 генерации) ⇨ их спадение ⇨ ⇧ неэластического сопротивления дыханию ⇨ активный выдох ⇨ повышение транспульмонального давления ⇨ компрессия нижних ДП ⇨ гиповентиляция легких

[Бронхиолоспазм вследствие действия лейкотриенов (C_4, D_4) — продуктов деградации сурфактантных фосфолипидов.]

В. Нарушение регуляции дыхания

[изменения легочного гистерезиса → частое поверхностное (малоэффективное) дыхание].

II. Снижение «диффузии легких»

[⇩ ПН выстилки альвеол, накопление биологически-активных веществ ⇨ ⇧ проницаемости мембран ⇨ «засасывание» жидкой части крови в интерстиций ⇨ интерстициальный отек, формирование гиалиновых мембран].

III. Нарушения легочной перфузии

[спазм сосудов легочной артерии при ⇩ P_aO_2 (рефлекс Эйлера–Лильестранда); ⇧ синтез проагрегантов из деградированного сурфактанта (тромбоксан A_2, PGE_2, PGF_2) ⇨ микротромбоз легочных сосудов; ⇧ шунтирование кровотока]

IV. Нарушения региональных вентиляционно-перфузионных отношений

[результат дестабилизации альвеол и расстройств микроциркуляции]

Принципы респираторной поддержки при РДСВ

I. «Безопасная ИВЛ»

- Ограниченный ДО (*макс. объем вдоха — не больше 5 мл/кг!*)
- Ограниченное давление (макс. — не более 35 *см* H_2O!)
- Ограниченная частота дыхания и скорость пикового инспираторного потока
- «Синхронизация» естественного дыхания и ИВЛ с помощью седативных средств и миорелаксантов (*а не гипервентиляцией!*)
- Применение (в тяжелых случаях) ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) [*до 6–8 см* H_2O!]

II. «Безопасная гипоксия»

- PaO_2 — не ниже 55 *мм* рт. ст.; S_aO_2 — не ниже 90%

III. «Допустимая гиперкапния»

- Постепенное увеличение P_aCO_2 до 60–70 *мм* рт. ст.

Сурфактант-терапия (лечение «выбора» при РДСВ): болюсное эндобронхиальное введение различных сурфактантов: **природных** (выделенных из амниотической жидкости плода или легких крупного рогатого скота); **модифицированных природных**, **синтетических** (без белков).

Респираторный дистресс-синдром новорожденных(РДСН)

РДСН вследствие высокой частоты его развития и тяжелых последствий занимает особое место среди врожденных и генетически детерминированных форм патологии новорожденных детей. В патогенезе острой дыхательной недостаточности, составляющей основу РДСН, ведущая роль принадлежит первичному дефициту «сурфактанта» — дисбалансу между сурфактантной и антисурфактантной системами легких.

Синтез сурфактанта начинается с 20–24 нед., а его полное созревание происходит к 35–36 нед. внутриутробного развития плода. В родовом периоде интенсивный выброс сурфактанта обеспечивает первый вдох новорожденного.

Эмбрион 6 мес. (коллекция J. Escalier)

Причины снижения синтеза сурфактанта: хроническая внутриутробная гипоксия, сахарный диабет беременной, острая асфиксия плода, кровопотеря при родах, гиперинсулинемия, инфекции, вызванные, прежде всего, грамотрицательными микроорганизмами, микоплазмой, вирусами. Важным предрасполагающим фактором к развитию РДСН является незрелость легкого недоношенного ребенка.

Номограмма Sutter, Dudzak для определения параметров ИВЛ новорожденных

Стадии РДСН

I стадия — образование участков гиповентиляции легких и рассеянных ателектазов вследствие первичного дефицита «сурфактанта»

II стадия — повреждение эндотелия легочных капилляров вследствие прогрессирования дыхательной гипоксии и ацидоза ⇒ ↑ проницаемость альвеолокапиллярных мембран ⇒ пропотевание жидкой части крови в просвет альвеол («отечно-геморрагический синдром легких»)

III стадия — формирование т.наз. гиалиновых мембран из белков плазмы крови и некротизированного альвеолярного эпителия. Ателектазы и гиалиновые мембраны приводят к образованию альвеолярно-капиллярного блока (значительному снижению или прекращение диффузионного потока O_2 и CO_2 через альвеолокапиллярные мембраны).

Нормализация газового состава крови может быть достигнута искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и оксигенотерапией

Частота развития РДСН зависит от степени недонашивания и составляет в среднем 60% у детей, родившихся при сроке беременности менее 28 нед., 15–20% — при сроке 32–36 нед и 5% — при сроке 37 нед и более. При рациональном выхаживании таких детей **летальность не превышает 10%.**

Неблагоприятные исходы РДСН

→ **Бронхолегочная дисплазия (БД)**

Это вариант хронической обструктивной болезни детей раннего и дошкольного возраста, сопровождающейся необратимым нарушением проходимости дыхательных путей. Являясь следствием РДСН, а также вынужденного длительного применения ИВЛ, интенсивной оксигенотерапии, БД представляет серьезную проблему современной медицины вследствие своей тяжести, большой распространенности и недостаточного знакомства врачей с данной формой патологии.

→ **Смерть новорожденного**

Патогенное действие гипероксигенации при РДСН

Гипероксигенация (использование кислорода в больших концентрациях или при высоком барометрическом давлении), проводимая с профилактической или лечебной целью при РДСН, нередко оказывает патогенное действие на организм, выражающееся, чаще всего, в развитии **оксидативного стресса** (остран форма расстройств) и **ретинопатии недоношенных** (хроническая форма расстройств).

Ретинопатия недоношенных
(син. «ретролентальная фиброплазия», « захрусталиковая фиброплазия) — тяжелое поражение сетчатки, детерминированное вынужденным длительным (несколько дней – недели) использованием оксигенотерапии (не менее 40% O_2 в газовой смеси) для обеспечения жизнедеятельности преждевременно родившихся детей (часто, с проявлениями респираторного дистресс синдрома).

Факторы риска:
1. Преждевременные роды (≤30 нед.).
2. Малый вес новорожденного (≤1,5 кг).

Норма: «Физиологическая» ГИПОКСИЯ плода/новорожденного ⇨ Стимуляция синтеза **факторов роста** нервными волокнами ретины ⇨ **ВАЗОГЕНЕЗ** (рост и развитие функционально полноценных сосудов сетчатки).

Патогенез ретинопатии

I этап
Оксигенотерапия недоношенного ребенка
⇩
Устранение гипоксического стимула продукции факторов роста
⇩
Прекращение вазогенеза
⇩
Недостаточная сосудистая обеспеченность сетчатки (в основном, ее периферии).
(В условиях гипероксии данный недостаток не проявляется)

II этап
Отмена оксигенотерапии
⇩
Ишемия по периферии сетчатки (последствие прекращения вазогенеза)
⇩
«Компенсаторное» включение **АНГИОГЕНЕЗА** (неконтролируемой неоваскуляризации сетчатки с образованием функционально неполноценных сосудов из ранее сформированных сосудов) с последующей пролиферацией соединительной ткани

Врастающие в стекловидное тело сосуды и волокна соединительной ткани «отдирают» сетчатку (**отслойка сетчатки**) и вызывают помутнение стекловидного тела = **ретинопатия недоношенных** (развивается в 30–60% случаев)

Оксидативные стресс-расстройства, детерминированные острым токсическим действием кислорода

Нарушения функции ЦНС
(в условия дыхания «чистым» O_2 при Рбар ≥2 атм): Дисбаланс тормозных и возбуждающих нейромедиаторов (↓ ГАМК) ⇨ генерализованные судороги ⇨ ⇨ истощение нейромедиаторного аппарата ⇨ ⇨ «постсудорожная» кома с последующим постепенным восстановлением функции ЦНС (необратимые повреждения нейронов отсутствуют)

Респираторный дистресс-синдром
(дыхание газовой смесью, где O_2 > 60% при Рбар N) вследствие: 1) повреждения сурфактанта; 2) физического эффекта вдыхания «чистого» O_2: ↑ диффузия O_2 в кровь ⇨ ⇨ Рбар в дыхательных путях и альвеолах ⇨ ⇨ «всасывание» в них жидкости и форменных элементов крови.
(с участием Е.Б. Тезикова)

Нарушения регуляции дыхания

Исходные положения:

1. Продолговатый мозг имеет все необходимое для дыхательного ритмогенеза.
2. Дыхательный центр (ДЦ), располагаясь на «перекрестке» нисходящих и восходящих нервных потоков, постоянно подвергается возбуждающим и тормозящим нервным воздействиям.
3. Ритмогенез возможен при условии, что «алгебраическая» сумма нервных потоков, устремленных к ДЦ, имеет положительное значение и превышает некий пороговый уровень.
4. Ритмическая афферентация с рецепторов растяжения легких (вагусный контроль) и грудной клетки не является ритмообразующей: эта афферентация лишь обеспечивает модуляцию дыхательного ритмогенеза.

Дефицит возбуждающей афферентации
(асфиксия новорожденных, наркоз, синдром Пикника)

Избыток возбуждающей афферентации
(стресс, истерия, термический ожог кожи…)

Избыток тормозной афферентации
(травма, воспаление плевры, межреберная невралгия, тригеминовагусный рефлекс с верхних дыхательных путей)

Гипопноэ – ($\downarrow V_A$), апноэ
(от греч. pnoé — дыхание)

Частое, поверхностное дыхание →($\downarrow V_A$)

Гипопноэ = ($\downarrow V_A$), апноэ

Хаотическая афферентация
(«вегетативные бури»: инфаркт миокарда, обширные ожоги, интоксикации)

Непосредственное поражение ДЦ
(опухоли, кровоизлияния, отек, охлаждение, гипоксическая альтерация мозга; интоксикации)

Поражение бульбоспинального тракта
(синдром проклятия Ундины — нарушение автоматической регуляции дыхания: травмы, кровоизлияния, сирингомиелия)

Диспноэ →($\downarrow V_A$)

Апноэ

Прекращение автоматического (непроизвольного) дыхания; сохранение произвольного (коркового) дыхания

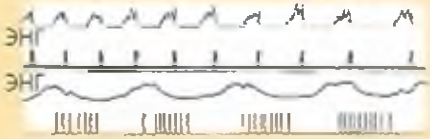
Нейрогенные механизмы патологических форм дыхания

Респираторные нейроны** латеральной области продолговатого мозга, т.е. **дыхательного центра (ДЦ)

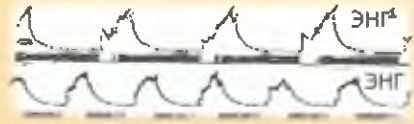
Основные типы:

I. Популяция инспираторных нейронов (истинные ритмообразующие нейроны) = **генератор ритмогенеза ДЦ**

II. Популяция постинспираторных нейронов = **ограничитель-«выключатель» генератора ритмогенеза ДЦ**



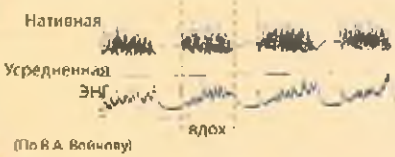
III. Популяция так назыв. экспираторных нейронов (разновидность ретикулярных нейронов) = = активатор генератора ритмогенеза ДЦ



Микроэлектродный усилитель → Амплитудный дискриминатор импульсов

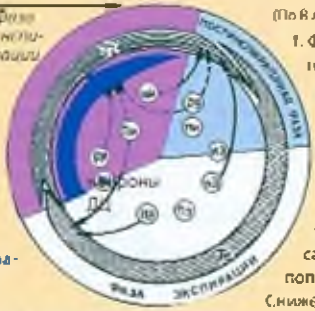
Запись импульсной активности нейрона

Запись электронейрограммы (ЭНГ) диафрагмального нерва



(По В.А. Войнову)

Фазы дыхательного цикла (по критерию активности респираторных нейронов)



1. Формирование различных патологических типов дыхания обеспечивается теми же респираторными нейронами латеральной области продолговатого мозга, которые функционируют при нормальном дыхании.

2. Основным механизмом развития дыхания апнейстического типа является нарушение процессов синхронизации и самоограничения импульсной активности популяции инспираторных нейронов. Снижение активности экспираторных нейронов усугубляет этот тип расстройств, т.к. при этом инспираторные нейроны лишаются латеральных возбуждающих связей (пассивный механизм апнейзиса). Возрастание активности постинспираторных нейронов ограничивает процесс нарастания амплитуды вдохов (активный механизм выключения вдоха).

3. Основу дыхания типа гаспинг составляет выравнивание порогов возбудимости инспираторных нейронов → гиперсинхронизация активности нейронов, что обеспечивает не постепенное, как в норме, а практически одновременное «резонансное» вовлечение в процесс возбуждения популяции инспираторных нейронов.

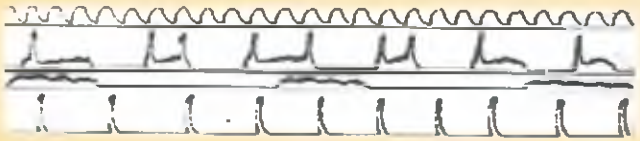
4. При формировании различных переходных форм дыхания (эупноэ–гасп, апнейзис–гасп и др.) попеременно функционируют оба основных (см. п. 2, 3) механизма генерации дыхательного ритма.

Эупноэ

Апнейзис + гасп

Апнейзис

Гаспинг



Гипертоническая болезнь (общие сведения)

Системное артериальное давление **(АД) = f (МОС × ПС)**, где МОС (минутный объем сердца) = f (Ударный объем сердца × Частота/ритм/сила сокращений сердца × Объем циркулирующей крови); ПС (периферическое сопротивление кровотоку) = f (Диаметр [тонус] резистивных сосудов × × Реологические свойства крови)

Диагноз «гипертоническая болезнь» (ГБ) может быть поставлен лишь после исключения основных форм симптоматических артериальных гипертензий — *метод «негативной диагностики»*.

Основные «факторы риска» ГБ:

- Наследственная предрасположенность (семейный анамнез — ранние формы сердечно-сосуд. болезней)
- Острые/хронические эмоциональные напряжения (стрессы), ведущие к срыву ВНД (неврозы)
- Мужской пол; менопауза у женщин
- Гиперхолестеринемия (уровень холестерина — выше 6,5 ммоль/л)
- Табакокурение

Дополнительные факторы риска:

- Гиподинамия (сидячий образ жизни)
- Избыточная масса тела (ожирение)
- Географический район проживания
- Сахарный диабет
- Дислипопротеинемии (↓ЛПНП, ↓ЛПВП)
- Дефицит эстрогенов

Факторы «антириска» ГБ:

1. ↓Массу тела (↓ общее потребление жиров, активный образ жизни).
2. Заменить в питании животные жиры растительными.
3. ↑Потребление клетчатки и сложных углеводов (овощей, фруктов...).
4. ↓Потребление продуктов, богатых холестерином.
5. ↓ Потребление NaCl.
6. Отказаться от табакокурения.
7. Отказаться от алкоголя.

(7 золотых правил!) Европейская ассоциация экспертов

АД (категории, уровни)	АД мм рт. ст	
	сист.	диаст.
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	<130	<85
Высокая норма	130–139	85–89
1 степень ГБ	140–159	90–99
1 степень ГБ	160–179	100–109
1 степень ГБ	≥180	≥110

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

(виды гипертензий, стадии ГБ):

- *Гиперкинетическая* (гипертензия «выброса», объемзависимая)
- *Эукинетическая* (гипертензия «сопротивления», вазоконстрикторного типа, ренинзависимая)
- *Гипокинетическая* («обезглавленная», гипертензия сопротивления)

N МОС

N ПС

I стадия ГБ (транзиторная)

II стадия ГБ (стабильная)

III стадия ГБ (склеротическая)

Нейрогуморальная регуляция (вазомоторный компонент) сосудистого тонуса не нарушена: сосуды реагируют адекватно (расширяются) на первичное повышение МОС

Появление и нарастание расстройств нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса (↑ удельный вес вазомоторного компонента; смещение регуляции к базальному компоненту): неадекватная реакция сосудов (спазм) на ↑ МОС ⇒ ↑ нагрузка на сердце).

Постепенное снижение МОС (перегрузочная форма сердечной недостаточности) ⇒ декомпенсация сердечной деятельности на фоне развивающегося атеросклеротического поражения периферических сосудов

Осложнения ГБ: атеросклероз, ИБС (в т. ч. инфаркт миокарда), инсульт, ретинопатия, хроническая почечная недостаточность...

«Почечный фактор» в патогенезе артериальной гипертензии

Стеноз почечной артерии

Ишемия почки

⇩Объемная скорость кровотока в почке

Гипернатриемия

Юкстагломерулярный аппарат (ЮГА)

Дистальный каналец

macula densa

Хеморецепторы macula densa

Предсердный натрийуретический фактор-ПНФ (зуриркулин)

капсула Боумена:

париетальный листок

висцеральный листок

РЕНИН

⇩Пульсовое давление в v. afferens

Механорецепторы ЮГА

Активация симпато-адреналовой системы → β_1- адрено-рецепторы ЮГА

Ангиотензиноген (синтезируется в печени, относится к α_2- глобулинам)

Ангиотензин — I

Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ):
1. Мембрано связанная форма АПФ (кининаза-2)
2. Гуморальная форма АПФ (кининаза-1)

СПРАВКА
✓ Ренин — это протеаза, кроме ЮГА, может образовываться в стенках периферических артериол.
✓ ПНФ — это полипептид, синтезируется в предсердиях при их растяжении.

Ангиотензин — II

СПРАВКА
* * * Ген АПФ картирован в хромосоме 17q23
✓ АПФ эндотелия кровеносных сосудов легких, мозга и других органов и тканей → ↑ локальное образование АТ II → ↑ тонус резистивных сосудов.
✓ АПФ сердечной мышцы как фактор локальной ренин-ангиотензиновой системы влияет на сократительную функцию и рост кардиомиоцитов.
✓ АПФ плазмы крови, активность которого относительно невелика, выделяется из различных тканей и органов (в основном, из легких).
✓ АПФ обнаружена в макрофагах, Т-лимфоцитах, фибробластах, а также в эпителиальных клетках (почки, кишечник, плацента), участвующих в адсорбционных и транспортных процессах.
✓ Самая высокая активность АПФ обнаружена в репродуктивных органах и семенной жидкости.
* * * В микросудах АПФ расположен на мембранах клеток. Циркулирующие молекулы АПФ попадают в кровь, отделяясь от тканевых гликопротеидов.

СПРАВКА
* * * Известно 4 типа рецепторов ангиотензина II (АТ II)
✓ Рецепторы I типа эндотелия сосудов могут опосредовать пролиферативное влияние АТ II на структурные элементы сосудистой стенки.

Изменения экспрессии или структуры этих рецепторов → ↑ образование факторов роста: тромбоцитарного, фибробластов, инсулиноподобного.

- Активация ангиотензиновых рецепторов сосудистой стенки
- Активация симпато-адреналовой системы (↑ синтез и выделение норадреналина, ↓ его обратный захват в синапсах)
- Задержка выделения Na^+ из организма (↑ реабсорбции Na^+ в почках)

⇩

↑ Поступление Na^+ в мышечные клетки сосудов

⇩

↑ Чувствительность сосудов к вазоконстрикторным влияниям

АЛЬДОСТЕРОН

↑ Поступление Na^+ в эндотелий

⇩

Набухание эндотелия

⇩

↓ Просвет сосудов (↑ сосудистое сопротивление)

Инактивация кининов

Уровень АД

Интерстициальные клетки мозгового слоя почек

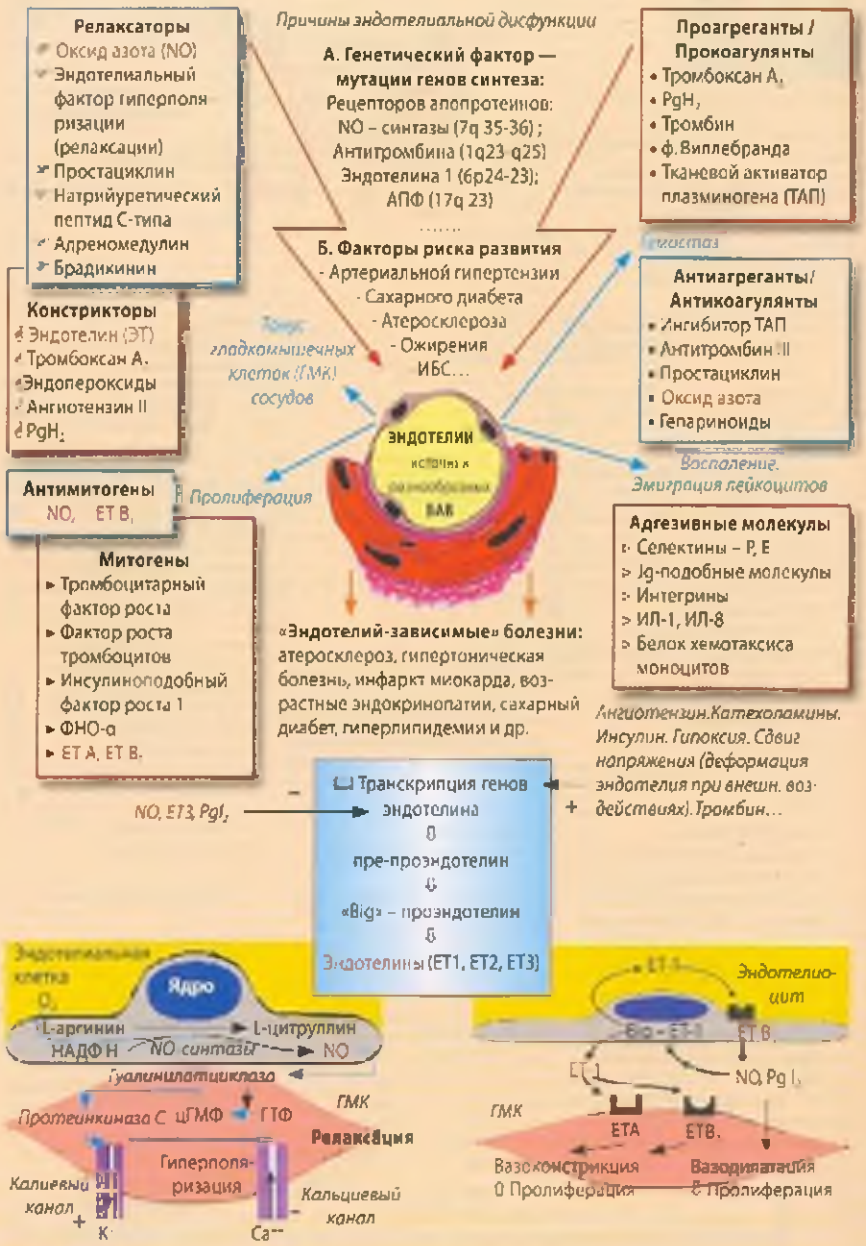
Простагландины (PgE, PgA)

⇧ Натрийурез; ⇧ Гидроурез

Фосфолипидный ингибитор ренина

Эндотелиальная дисфункция

«Эндотелиальная дисфункция» [*патогенетически значимое изменение функциональной активности эндотелиальных клеток*] — относительно новое понятие в медицине, появившееся в связи с выявлением чрезвычайно важной роли «эндотелиального фактора» в инициации и развитии самых разных форм патологии включая, прежде всего, заболевания сердечно сосудистой системы.



Ангиогенез

Ангиогенез** — типовой патологический процесс, характеризующийся неоваскуляризацией органов и тканей в условиях их повреждения. В отличие от вазогенеза (васкулогенеза) — процесса формирования сосудов из мезенхимальных стволовых клеток (гемангиобластов), основу ангиогенеза составляет **новообразование сосудов (de novo) из предсуществующих кровеносных сосудов.

Специфичны для эндотелиоцитов (Эц)

- VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)
- IGF (Insulin-like Growth Factors)
- Angiopoietin 1
- FGF (Fibroblast Growth Factors)
- TGF-beta (Transforming Growth Factors)
- EGF (Epidermal Growth Factors)
- PDGF (Platelet Derived Growth Factors)
- TNF (Tumor Necrosis Factor alpha)
- IL-8 (Interleukine 8)
- Angiogénine
- PGF (Placental Growth Factors)
- HGF (Hepatocyte Growth Factors)
- GCSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor)
- uPA (urokinase Plasminogen Activator)

Основные активаторы и ингибиторы ангиогенеза

- Thrombospondin-1
- Angiostatin
- Interferon alpha
- Prolactin 16 kd fragment
- Metallo-proteinase inhibitors
- Platelet factor 4
- Genistein
- Placental proliferin related protein
- Endostatin

Избыточный — Неадекватный — ***Недостаточный***

Ангиогенез

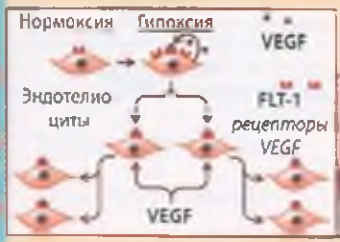
- Опухолевый рост. Пролиферативная ретинопатия. Ревматоидный артрит. Псориаз ...
- Сердечная недостаточность. Язва. Склеродермия. Бесплодие. Инсульт ...
- Адекватный → ***Репаративный. Индуцированный*** *(лечебный)*

Стадии ангиогенеза

1. Активация клеток — продуцентов факторов роста.
2. Пролиферация Эц и перицитов (ГМК).
3. Миграция Эц и гладкомышечных клеток.
4. Формирование прокапилляра.
5. Созревание сосуда.

Клетки «резидентные» и мигрантные (в т.ч. прогенеторы эндотелия)

Ишемия конечности (1) и ее кровоснабжение спустя 1 месяц (2) после в/а введения гена FLT-1 [по Isner I.M. et al.1996]



Сосудистая генотерапия ишемической язвы: до лечения (А); 1 месяц (Б) и 2 месяца (В) после в/а введения гена **FLT-1** [по Baumgartner et al., 1998]

Стресс и сердце

Эмоциогенные воздействия

Чрезмерные физические нагрузки/продолжительная гиподинамия

Экзогенная гипоксия

Активация симпато-адреналовой нервной системы

АКТГ

Психотравмирующие ситуации эндогенного происхождения (эндокринопатии, тяжелые расстройства жизнедеятельности организма)

Абстинентные состояния (алкоголизм, наркомании)

Эффекты гормонов стресса

- Чрезмерное увеличение работы сердца (↑кислородный запрос)
- Повышенное образование активных форм О, — «окси дационный стресс» (дестабилизация мембран)
- Ангиоспазм (в условиях коронаросклероза)
- Разобщение окисления (разитие энергодефицита)
- Ионный дисбаланс (увеличение Ca^{++} внутрикл.)
- Инициация свертывания крови и адгезии/агрегации тромбоцитов

Риск развития ишемической болезни сердца, аритмий, сердечной недостаточности

Умеренно выраженное положительное ино- и хронотропное действие

Активация индуцибельной эндотелиальной NO-синтазы →↑ NO:

✓ активация растворимой гуанилатциклазы тромбоцитов → цГМФ → снижение [Ca^{++}] внутрикл. →↑ синтез белков теплового шока (HPS-70)

✓ торможение клеточной пролиферации

✓ образование простагландинов группы Е, простациклина →↑ цАМФ →↑ депонирование Ca^{++} в ЭПР

Антиадренергическое действие
Вазодилатационное действие
Антитромботическое действие
Цитопротекторное действие
Антисклеротическое действие

Глюкокортикоиды
Катехоламины

Кора надпочечника

Мозговой слой надпочечника

СТРЕСС

↑Проницаемость митохондриальных мембран

↑Активность цитохрома С

↑Активность каспазы 9

⇩

Активация эффекторных каспаз 3, 6, 7

⇩

АПОПТОЗ кардиомиоцитов

Абсолютная коронарная недостаточность (АКН)

АКН — типовая форма нарушения сердечной деятельности, возникающая вследствие уменьшения минутного объема венечного кровотока (↓приток кислорода и питательных веществ).

Причины АКН

I. Уменьшение притока крови к интактному сердцу с нормальными коронарными сосудами:
- Гиповолемические состояния (тяжелая кровопотеря, общая гипогидратация).
- Значительная артериальная гипотензия…

II. Уменьшение кровенаполнения интактных коронарных сосудов:
- ↓Диастолическое давление в аорте (аортальная недостаточность…).
- Тяжелые формы сердечных аритмий →↓длительность и периодичность кровенаполнения

III. ↑ Сопротивление коронарному кровотоку

- Гемоконцентрация (полицитемия, дегидратация)

Коронарный ангиоспазм (развивается в условиях атеросклеротического поражения венечных сосудов при стрессе, физической нагрузке)

Патогенетическая основа коронароспазма — патологический (выраженный, продолжительный) спазм магистрального коронарного сосуда вследствие повышения чувствительности гладкомышечных клеток сосудистой стенки к вазоконстрикторным воздействиям.

Обтурация/облитерация венечных сосудов (атеросклероз, тромбоз, эмболия)

Компрессия венечных сосудов при:
- ✓ ↑напряжения стенки миокарда в условиях повышения конечного внутриполостного диастолического давления,
- ✓ осмотическом набухании кардиомиоцитов в условиях увеличения внутриклеточного [Na^+];
- ✓ рубцевании миокарда.

В норме коронарный кровоток регулируется, в основном, метаболическими запросами миокарда, а симпатическая нервная система оказывает лишь незначительное влияние на кровоснабжение миокарда — **примат базального компонента сосудистого тонуса!**

Основные механизмы ангиоспазма:
1. ↓Активность Na^+, K^+-АТФазы при дефиците АТФ.
2. ↓Соотношение простациклин/тромбоксан A_2.
3. Задержка выхода Ca^{2+} из миофиламентов.
4. ↓Реактивность α-адренорецепторов.

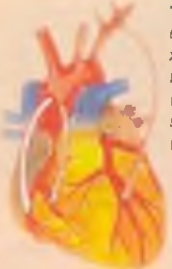
«Ишемические синдромы»

АКН (коронарогенная форма)

Станинг («оглушенность» миокарда). «Оглушение» — это обратимое изменение миокарда, наступающее после кратковременной ишемии и характеризующееся отсроченным (от часов до дней) восстановлением функции сердца после нормализации кровотока (син. ***постишемическая дисфункция миокарда***).

Некроз (очаговое необратимое повреждение миокарда).

Гибернация миокарда (гибернированный, т.е. «спящий» участок миокарда представлен кардиомиоцитами, сохранившими свою жизнедеятельность в условиях ишемии ценою снижения сократительной активности). Гибернация возникает при повторяющемся станинге или в условиях персистирующей АКН. Состояние хронической ишемической дисфункции миокарда (в покое) исчезает (частично или полностью) после восстановления коронарного кровотока.



Аортокоронарное шунтирование

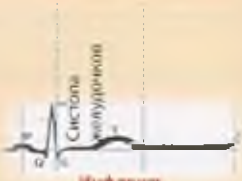
«Золотым стандартом» лечения больных с хронической дисфункцией левого желудочка, обусловленной гибернацией миокарда, является его реваскуляризация

Баллонная ангиопластика коронарной артерии

Инфаркт миокарда (проявления)

Инфаркт задней стенки

ЭКГ (норма)



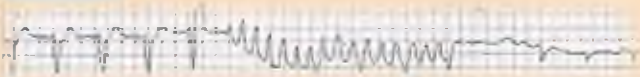
Инфаркт передней стенки

Кардиалгический синдром
(«ангинозный статус»)
(симптом «сжатого кулака»)

ЭКГ признаки

- ✓ Изменения QRS (появление широкого и глубокого Q) — ***основной признак некроза***
- ✓ Смещения ST (подъем, инверсия) — ***ранний признак повреждения***
- ✓ Изменения T (уплощение, инверсия, заострение) — ***характерный признак ишемии***

Аритмии



Резорбционно-некротический синдром

- ***Нейтрофильный лейкоцитоз***
- ***Лихорадка***
- ***↑ СОЭ***
- ***↑ БОВ***

«Утечка белков»
из миокардиоцитов:
- ФЕРМЕНТОВ — аспартат-амино-трансферазы (АсАТ), креатинкиназы МВ (КК-МВ)
- МИОГЛОБИНА
- ТРОПОНИНОВ (TnI, TnT)

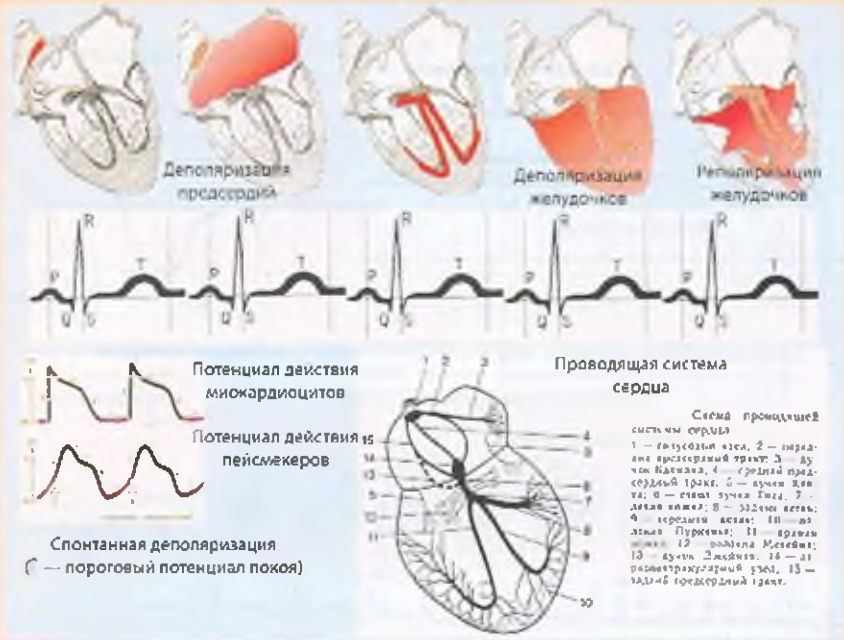
Миокардиальные маркеры инфаркта миокарда

«Золотой стандарт» биохимической диагностики инфаркта миокарда — определение **тропонина Tn I**, обладающего практически абсолютной миокардиальной специфичностью!

Сердечная аневризма — наиболее достоверный рентгенологический признак инфаркта

Сердечно-сосудистая недостаточность
(вплоть до кардиогенного шока)

Аритмии сердца (общая характеристика)



Аритмии сердца — типовая форма патологии сердца, характеризующаяся нарушением координации сокращений между различными участками миокарда или отделами сердца, изменениями частоты и ритмичности сердечных сокращений. Патогенетическую основу аритмий составляют различные изменения основных электрофизиологических свойств сердца: ***автоматизма, возбудимости и проводимости.***

Основные виды аритмий сердца

I. Нарушения образования импульса

Нарушения автоматизма

Номотопные аритмии (нарушения автоматизма синоатриального узла):
- Синусовая тахикардия
- Синусовая брадикардия
- Синусовая аритмия
- Синдром слабости синусового узла

Гетеротопные аритмии (проявления автоматизма эктопических очагов):
- Миграция водителя ритма
- Медленные выскальзывающие комплексы и ритмы
- Ускоренные эктопические ритмы

Нарушения возбудимости:
- Экстрасистолии
  - а) предсердные
  - б) атриовентрикулярные
  - в) желудочковые
- Пароксизмальная тахикардия
  - а) предсердная
  - б) атриовентрикулярная
  - в) желудочковая
- Трепетание предсердий
- Мерцание (фибрилляция) предсердий
- Трепетание и мерцание (фибрилляция) желудочков

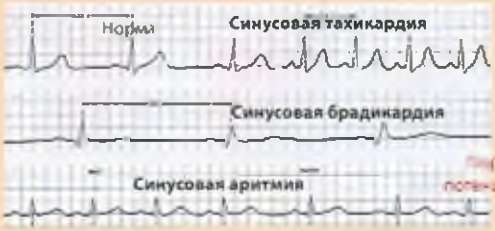
II. Нарушения проведения импульса:

- Синоатриальные блокады
- Внутрипредсердные блокады
- Атривентрикулярные блокады
- Внутрижелудочковые блокады

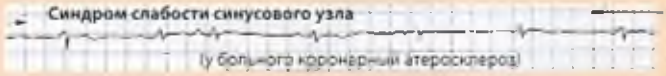
III. Комбинированные нарушения:
- Атриовентрикулярные диссоциации
- Парасистолия

Аритмии сердца (нарушения автоматизма)

Номотопные аритмии



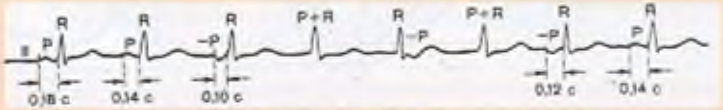
Ускорение Замедление Спонтанной диастолической деполяризации



Снижение автоматизма синоатриального узла

Гетеротопные аритмии

Миграция суправентрикулярного водителя ритма



Основные причины аритмий:

- Нарушения нейрогуморальной регуляции сердца (стресс и др.)
- Интоксикации (алкоголь, никотин, побочное действие медикаментов...)
- Миокардиты
- Острая коронарная недостаточность
- Кардиосклероз

Последствия аритмий:

- Нарушения насосной функции сердца
- Коронарная недостаточность (абсолютная или относительная)
- Нарушения системной гемодинамики
- Субъективные неприятные ощущения (перебои в работе сердца, сердцебиение, чувство замирания, загрудинные боли...)

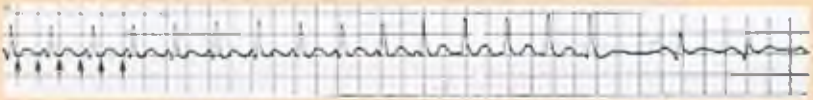
Коронарограмма (до операции)

Субтотальный стеноз правой нисходящей артерии

Восстановление кровотока с помощью трансплантированного металлического протеза (стента)

Коронарограмма (после операции)

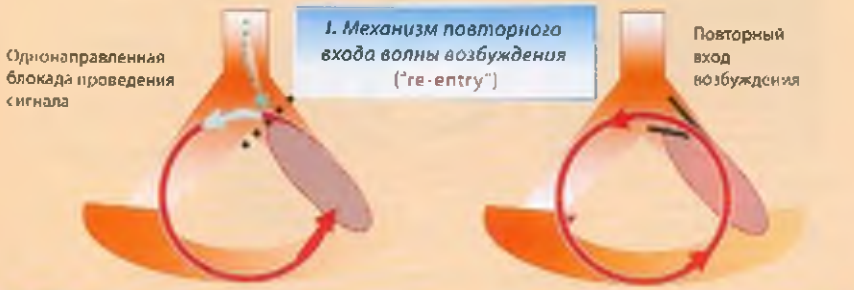
Аритмии сердца (нарушения возбудимости)



Пароксизмальное трепетание предсердий (зубцы трепетания *указаны стрелками*)

Эпизод фибрилляции желудочков на фоне мерцания предсердий

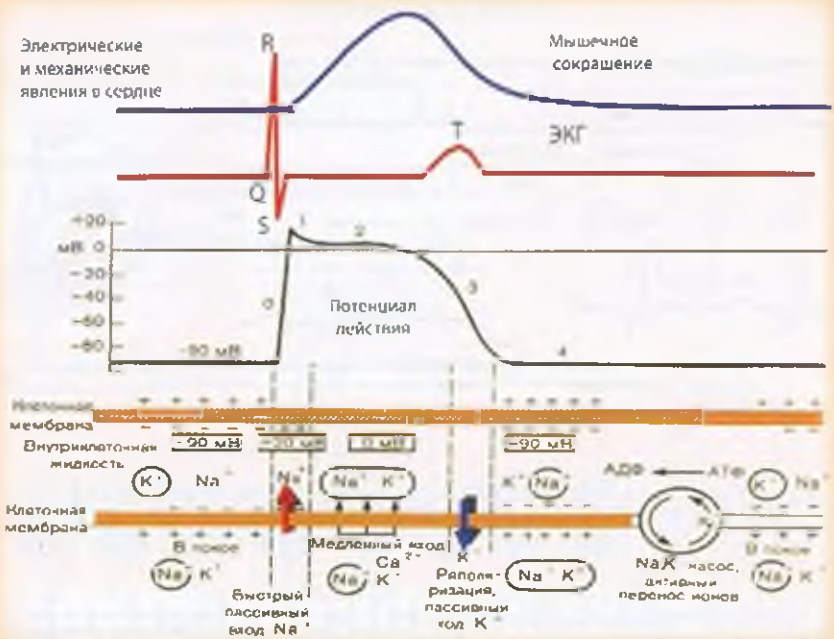
Основные механизмы экстрасистолий



II. Механизм гетерогенного возбуждения

- асинхронность реполяризации отдельных участков миокарда
- увеличение амплитуды следовых потенциалов

Аритмии сердца. Механизм «re-entry»



Пульс частит — тахикардия!
Экстра — даже систолия!
Вот что может устроить нам ГИПОКАЛИЕМИЯ!

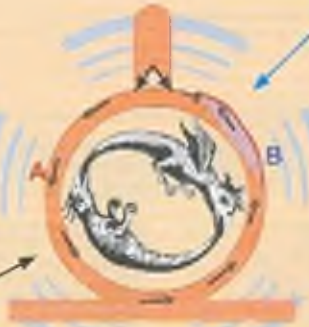
Абсолютный рефрактерный период

Относительный рефрактерный период

Круговое движение импульсов возникает, в основном, в местах разветвления волокон проводящей системы, наличия между ними анастомозов, зонах контактов окончаний волокон Пуркинье с мышечными клетками

Особенности пути А:
- скорость продвижения сигнала относительно низкая;
- рефрактерный период относительно короткий (повышена способность к повторному проведению импульса)

(Уроборос — змея, кусающая себя за хвост (древний символ вечности, «единство и борьба противоположностей»))



Особенности пути В:
- скорость продвижения сигнала относительно высокая;
- рефрактерный период относительно длинный (понижена способность к повторному проведению импульса) (увеличение времени рефрактерности характерно для поврежденных структур, т.к. процесс реполяризации энергозависим)

Поступление в функционально-гетерогенный участок импульса «извне» → прохождение импульса по А (путь В и это время рефрактерен [заблокирован]) → вхождение импульса в В (к этому времени В вышел из рефрактерности) → быстрое прохождение импульса по пути В в ретроградном направлении → → → → → → → → → → → → путь В вновь рефрактерен…

Аритмии (блокады сердца)

Замедление (неполная блокада) или полное прекращение (полная блокада) проведения электрического импульса по какому либо отделу проводящей системы — это форма патологии сердца, патогенетической основой которой могут быть:

- ✓ изменения величины **порогового потенциала;**
- ✓ изменения величины **потенциала действия;**
- ✓ изменения **скорости деполяризации;**
- ✓ изменения **структуры проводящей системы.**

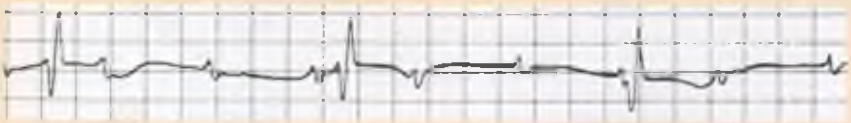
Причины:

- усиление вагусных влияний на сердце
- воспалительные и дегенеративные процессы в сердце (ревмокардит, инфекционный миокардит, ИБС)
- интоксикации (алкоголь, передозировка сердечных гликозидов, β-адреноблокаторов; бактериальные токсины)
- выражения гипертрофия желудочков (пороки сердца, хроническое легочное сердце) и др.

Виды аритмий по локализации блокад:

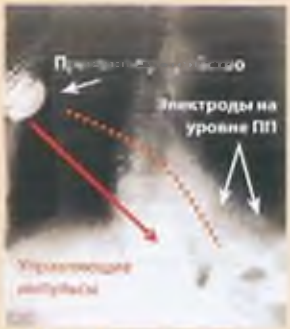
Полная синоатриальная блокада
(на фоне суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии)

Полная атриовентрикулярная блокада
(желудочковый ритм 31 уд./мин, независимые от него зубцы предсердия)



Рентгенограмма больного с имплантированным кардиостимулятором

Кардиостимулятор



«синхронизированная» искусственная желудочковая электростимуляция
(нанесение стимулов *обозначено стрелками*)

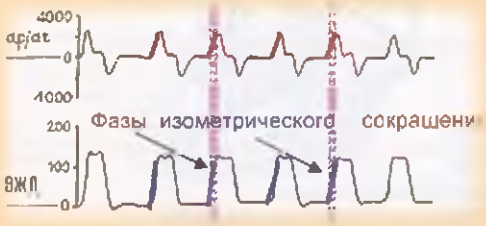
Сердечная недостаточность (общие сведения)

Сердечная недостаточность (СН) — типовая форма патологии сердечно-сосудистой системы, характеризующаяся тем, что насосная функция сердца не обеспечивает адекватный метаболическим потребностям организма уровень центральной гемодинамики (некомпенсированная форма СН) или поддерживает его благодаря реализации предсуществующих и вновь формируемых компенсаторных механизмов миокарда (компенсированная форма СН).

А. Миокардиальная форма
(патогенетическая основа — *снижение сократимости миокарда*, т.е. его способности развивать определенную силу и скорость сокращений без изменения длины волокон)
возникает в условиях развития

- ИБС
- Миокардитов
- Миокардиодистрофий
- Кардиомиопатий

Внутрижелудочковое давление — ВЖД (мм рт. ст.) и скорость его изменения — **dp/dt (мм рт. ст./с)**
(метод катетеризации полостей сердца)



Критерий сократимости миокарда:
dp/dt макс.,
т.е. максимальная скорость нарастания ВЖД в фазу изометрического (изоволюмического) сокращения

Мышечные волокна «пивного сердца» утолщены, их ядра намного крупнее, чем в норме.
(по Гукасян А.Г.)

Б. Перегрузочная форма
(патогенетическая основа — *повышение преднагрузки* [↑поступление крови в полости сердца] *или постнагрузки* [↑сопротивление выбросу крови из полостей сердца])

Критерии насосной функции сердца:
- Ударный объем (УО): **УО (мл) = КДО – КСО** (К — конечный, Д — диастол., С — систол., О — объем)
- Минутный объем сердца (МОС): **МОС (л/мин) = УО × ЧСС** (ЧСС — частота серд. сокращений)
- Сердечный индекс (СИ): **СИ (л/мин/м²) = МОС : Площадь тела**
- Центральное венозное давление — **ЦВД (мм рт.ст.)** /зависит от работы правого сердца/
- Давление заклинивания в легочной артерии — **ДЗЛА (мм рт. ст.)** /зависит от работы левого сердца/
- Среднее артериальное давление — **$АД_{ср}$ (мм рт. ст.)**

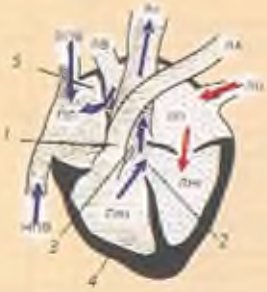
Основные показатели центральной гемодинамики

Показатель	Норма	Сердечная недостаточность (хроническая)
ЧСС (уд./мин)	50–80	Как правило, повышена
АДср. (мм рт. ст.)	70–100	Чаще снижено (↑ при гипертоническом сердце)
МОС (л/мин)	6–8	<4
СИ (л/мин/м²)	≥3,5	≤2,5
ЦВД (мм рт. ст.)	0–5	≥10
ДЗЛА (мм рт. ст.)	6–12	≥15

Перегрузочная форма сердечной недостаточности

Норма

Митральная регургитация (недостаточность клапана)



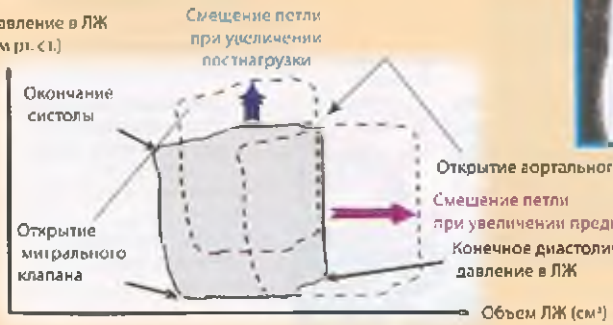
Тетрада (и пентада) Фалло:
- стеноз легочной артерии (1)
- дефект межжелудочковой перегородки (2)
- декстраположение аорты (3)
- гипертрофия правого желудочка (4)
- дефект межпредсердной перегородки (5)

Перегрузка сердца

А. Объемом:
- пороки сердца (недостаточность клапанов, врожденное незарастание межжелудочковой перегородки)
- гиперволемия

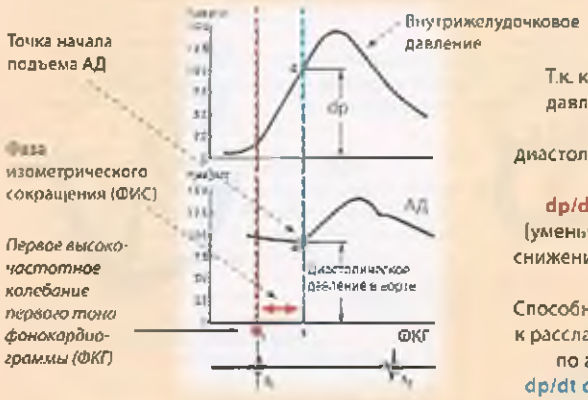
Б. Сопротивлением:
- пороки сердца (стенозы отверстий)
- коарктация аорты
- артериальная гипертензия
- полицитемия

Стеноз перешейка аорты, коарктация аорты



Для определения взаимоотношений между объемом левого желудочка (ЛЖ) и давлением в его полости в течение сердечного цикла строятся т. наз. **петли «объем-давление»**, позволяющие проводить объективный анализ изменений гемодинамики и влияния на нее проводимой терапии. **Нормальная петля объем-давление — заштрихована**. Левый нижний угол петли — время открытия митрального клапана (начало диастолического наполнения ЛЖ). Объем ЛЖ постепенно растет, а в конце диастолы увеличивается и давление в его полости; правый нижний угол петли соответствует окончанию диастолы — **это преднагрузка**. Затем начинается систола (период изоволюмического сокращения): давление в ЛЖ резко возрастает (кривая идет вверх) и когда оно превысит давление в аорте, открываются аортальные клапаны (правый верхний угол петли), а кровь начинает поступать в аорту. Сопротивление току крови в момент открытия аортальных клапанов — **это постнагрузка** (постнагрузка — сопротивление опорожнению сердца = напряжение волокон миокарда). Далее кровь поступает в сосуды, объем ЛЖ уменьшается, и сначала медленно, а затем быстро падает давление в его полости. Окончание систолы (левый верхний угол петли) зависит от сократительной способности миокарда (чем лучше сократимость, тем левее будет расположен этот угол и шире петля объем-давление).

Миокардиальная форма сердечной недостаточности



Синхронная регистрация параметров кардиодинамики для расчета показателя сократимости миокарда без катетеризации полостей сердца

Т.к. конечно-изометрическое давление в левом желудочке практически равно диастолическому давлению в аорте (**ДДаорт.**), то:

dp/dt среднее = $ДД_{аорт.}$ /ФИС

(уменьшение этого показателя — снижение сократимости миокарда).

Способность миокарда желудочков к расслаблению возможно оценить по аналогичной методике:

dp/dt среднее = $ДД_{аорт.}$ /ФИР, где ФИР — длительность фазы изометрического расслабления.

Механизмы повреждения миокарда:

A. Уменьшение энергообеспечения

1. *Снижение продукции энергии при:*
   - ↓ в крови субстратов окисления и O_2
   - ↓ проникновения в клетки субстратов и O_2
   - ↓ или блоке ферментов окисления разобщении окисления
2. *Снижение транспорта энергии при:*
   - ↓ креатинфосфата
   - ↓ АТФ-АДФтранслоказы
   - ↓ креатинфосфокиназы
3. *Снижение использования энергии при:*
   - ↓ активности АТФаз

Микроинфаркт миокарда

B. Повреждение мембран:

- Избытком свободных жирных кислот
- Активными формами O_2 (↑ПОЛ)
- Лизосомальными гидролазами

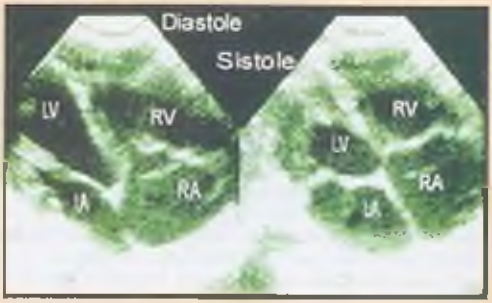
C. Нарушение транспорта и трансмембранного распределения ионов вследствие:

- Изменения проницаемости мембран
- Развития энергодефицита
- Снижения активности ферментов

D. Нарушение нервно-трофической регуляции сердца

Причины повреждения миокарда:

- Коронарная недостаточность
- Общая гипоксия
- Инфекция
- Интоксикации
- Гиподинамия
- Эндокринопатии
- Иммунопатологические процессы



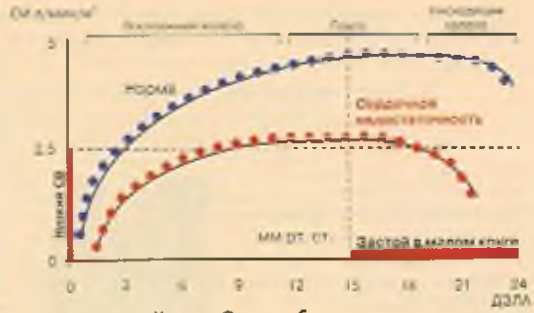
Допплерэхокардиограмма (норма)
(LV — левый желудочек, LA — левое предсердие,
RV — правый желудочек, RA — правое предсердие)

Сердечная недостаточность (механизмы компенсации и декомпенсации)

Механизмы компенсации

- Гетерометрическая компенсация (механизм Франка–Старлинга; включается при ↑ преднагрузки)
- Гомеометрическая компенсация (чем больше постнагрузка, тем больше напряжение миокарда)
- Рефлекс Бейнбриджа с устья полых вен на синусовый узел → тахикардия
- Активация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем
- Повышение напряжения стенок периферических венул

- Гипертрофия миокарда
- ↑ Ангиогенез в миокарде
- ↑ Митохондриопоэз и синтез ферментов в миокардиоцитах



Кривые Франка–Старлинга

Рост преднагрузки (венозного возврата к сердцу, давления заклинивания легочной артерии-ДЗЛА) вначале сопровождается увеличением СИ (восходящее колено кривой), затем при достижении ДЗЛА уровня 12–15 мм рт. ст. дальнейший рост преднагрузки не сопровождается увеличением СИ (плато кривой). При большем увеличении преднагрузки СИ начинает снижаться (нисходящее колено кривой). При миокардиальной форме сердечной недостаточности кривая приобретает уплощенный вид с меньшими величинами СИ, чем в условиях сохранения сократительной способности миокарда (критическая величина ДЗЛА = 15 мм рт. ст.; при ее превышении → ↑ риск отека легких).

Признаки декомпенсации

- Снижение силы и скорости сердечных сокращений
- Увеличение остаточного систолического объема (неполная систола)
- Увеличение конечного диастолического давления (↓ процессов активного расслабления миокарда)
- Дилатация полостей сердца
- Нарушения системной гемодинамики
- Ухудшение показателей, отражающих пассивные свойства миокарда, из-за увеличения количества соединительной ткани и уплотнения ее структуры (миокард менее растяжим)

Электронно-лучевая томография (на томограмме: отслоившаяся интима аорты → аортальная недостаточность + коронарная недостаточность → сердечная недостаточность)

Механизмы декомпенсации

1. *Сосудистая необеспеченность гиперпрофированного миокарда*
   - отставание ангиогенеза от роста массы миокарда (относительное уменьшение количества капилляров в условиях мышечной гипертрофии);
   - сдавление интрамиокардиальных коронарных артерий в диастолу при повышении конечного диастолического давления в полостях сердца;
   - преходящая систолическая компрессия эпикардиальных коронарных артерий мышечными «мостиками»;
   - образование в миокарде околососудистых соединительнотканных муфт.
2. *Большее увеличение массы клеток по сравнению с их поверхностью.*
3. *Относительная недостаточность количества митохондрий на единицу массы миокарда.*
4. *Относительная недостаточность пластических процессов.*
5. *Ионный дисбаланс (накопление в кардиомиоцитах Na^+ и Ca^{2+}, потеря K^+).*
6. *Нарушение регуляторного обеспечения функции сердца (функциональная дезафферентация сердца).*

Типовые нарушения аппетита

Appetitus (лат.) /Orexis (греч.)/ — субъективное выражение объективной пищевой потребности организма.

А. Гипо-, анорексия — уменьшение или отсутствие аппетита при наличии объективной потребности в приеме пищи.

✓ *Диспептическая форма*
(при различных поражениях пищеварительных органов, особенно, если прием пищи вызывает диспептические явления — тошноту, рвоту, изжогу, боли/трофалгию/...)

✓ *Интоксикационная форма*
(при инфекционно-токсических заболеваниях, особенно с лихорадкой, гнойно-воспалительных процессах, злокачественных опухолях различной локализации)

«Нет аппетита — ищите опухоль!»

✓ *Нейропсихическая форма*
(при стрессах, неврозах, психических расстройствах)

✓ *Нейроэндокринная форма*
(при гипофункции аденогипофиза, надпочечниковой недостаточности...)

Булимия (bus — бык, limos — голод, греч.) — патологически повышенное чувство аппетита, сопровождаемое полифагией и акорией (снижением чувства насыщения)

Основные причины:
✓ Неврозы
✓ Психические расстройства (олигофрения...)
✓ Органические поражения головного мозга (опухоли, энцефалиты...)
✓ Эндокринопатии

Булимия — это, прежде всего, возрастная патология.

«Plures occidit gula quam gladius» —
«от переедания погибло людей больше, чем от меча»

Стимуляторы аппетита:
ГАМК, дофамин, β-эндорфин, энкефалины, нейропептид Y...

ЛЕПТИН (лептидный гормон)

Лептиновые рецепторы (гипоталамус)

↓ уменьшение синтеза нейропептида Y

Серотонин, норадреналин, холецистокинин, соматостатин, ФНО α (фактор некроза опухолей...)

Лептинорезистентная форма ожирения (дефицит/дефект лептиновых рецепторов)

стимуляция

+

Инсулин, глюкокортикоиды

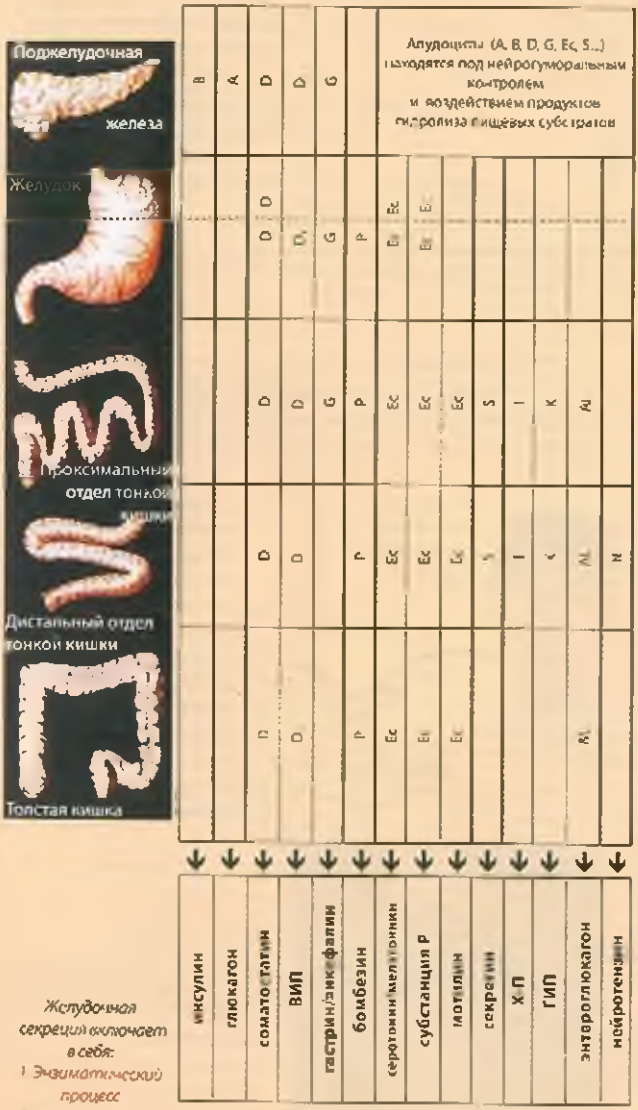
синтезируют «Сытые» адипоциты

Подавление аппетита

Лептинопенная форма ожирения
(мутации гена лептина, дефицит стимулов синтеза лептина)

АПУД-система и секреторный процесс в желудке

АПУД (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) — система представлена эндокринными клетками, способными поглощать предшественников биогенных аминов и декарбоксилировать их, превращая в биогенные амины, а также — синтезировать различные пептидные гормоны.



Стимуляторы желудочной секреции:

- Ацетилхолин
- Гастрин
- Гистамин
- Простагландины ($PgF_{2\alpha}$...)
- Энкефалин
- Бомбезин
- Инсулин
- Глюкокортикоиды
- СТГ
- ТТГ
- Пролактин

Ингибиторы желудочной секреции:

- pH < 3 в антрум
- Секретин
- Холецистокинин-панкреозимин (Х-П)
- Гастроингибирующий пилипептид (ГИП)
- Кальцитонин
- Нейротензин
- Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП)
- Субстанция Р
- Соматостатин
- Простагландины (PgA_1, PgE_2)
- Эстрогены
- Минералокортикоиды

Желудочная секреция включает в себя:

1. Энзиматический процесс (обеспечивает начальный гидролиз белков до стадии альбумоз и пептонов; осуществляется, в основном, протеазами — пепсином, гастриксином)

2. Кислотообразующий процесс

3. Слизеобразование

Нарушения желудочной секреции

Типы патологической желудочной секреции:

- ✓ **парадоксальный тип** (сильный раздражитель ⇒ слабая секреция; слабый раздражитель ⇒ сильная реакция)
- ✓ **ультрапарадоксальный тип** (положительный раздражитель ⇒ отрицательная реакция; отрицательный раздражитель ⇒ положительная реакция)
- ✓ **хаотический тип**

Установление типа желудочной секреции:
✓ имеет диагностическое значение
✓ необходимо для проведения эффективных лечебных мероприятий, в т.ч. — рациональной диетотерапии

Качественные нарушения желудочного сока:

А. Кислотности
- Гиперацидные расстройства
- Гипоацидные…
- Анацидные…

Б. Ферментативной активности
- Уменьшение содержания ферментов
- Увеличение…
- Отсутствие ферментов

Схема фиксации проксимального отдела назогастрального зонда

Назогастральный назоэнтеральный лечебный зонд

Количественные нарушения секреции:

1. **Гиперсекреция** (при неврозах, гипертрофическом гастрите, пилоростенозе, гастриноме, инсуломе, болезни Иценко—Кушинга…)
2. **Гипосекреция** (при атрофическом гастрите, опухолях желудка, лихорадке, неврозах...)
3. **Ахилия** (см. ↑…)

Гипосекреция с гипоацидитас:
- снижение барьерной, бактерицидной функции желудка
- нарушение начального этапа переваривания белков
- нарушения мембранного пищеварения
- диарея

Гиперсекреция с гиперацидитас:
- диспептические расстройства (изжога, кислая отрыжка, боли...)
- замедление эвакуации пищевых масс из желудка
- нарушения мембранного пищеварения, кишечный дисбактериоз
- запоры

Факторы, способные провоцировать «самопереваривание» желудка

✓ **Механический фактор** (по Л. Ашоффу):
- повреждение слизистой желудка недостаточно обработанной пищей

✓ **Эндокринный фактор** (по Г. Сельє):
- ↑АКТГ, ↑глюкокортикоидов…

✓ **Вегетативный фактор** (по Дж. Бергману):
- генетически детерминированное или приобретенное повышение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы

✓ **Расстройства высшей нервной деятельности** (по К.М. Быкову, И.Т. Курцину)

✓ **Нарушение нейротрофического контроля** (по А.Д. Сперанскому)

✓ **Кислотно-пептический фактор** (по К. Бернару):
- ↑активность желудочного сока
- кистоз слизистой желудка

✓ **Ацидозный фактор** (по Р. Балинту):
- повышенная кислотность крови

Дефект слизистой желудка заполненный рентгено-контрастным веществом

Желудок

Зона перистальтики

Язва желудка у собаки (длительное введение АКТГ)

Дуоденогастральный рефлюкс

Желчные кислоты, лизолецитин

Инфекционный фактор
› *Helicobacter Pylori* способен:
- ↑секрецию гастрина;
- ↓слизеобразование;
- ↓синтез соматостатина;
- ↓антиоксидантную активность (↓вит. С);
- индуцировать апоптоз эпителия желудка.

детергентное действие

H^+ H^+ H^+ H^+

Ацидоз

Некроз

Освобождение гистамина

Гипоксия

Вазодилатация, ↑сосудистой проницаемости

Отек слизистой

✓ **Нарушения кровообращения в желудке** (по Р. Вирхову)

капилляры

Венозный коллектор

Слизистая

капилляры

Пептическая язва и язвенная болезнь желудка

Язвенная болезнь — первичная, самостоятельная форма патологии пищеварительной системы.

Пептическая язва — *вторичная форма поражения желудка («симптоматическая язва»)*

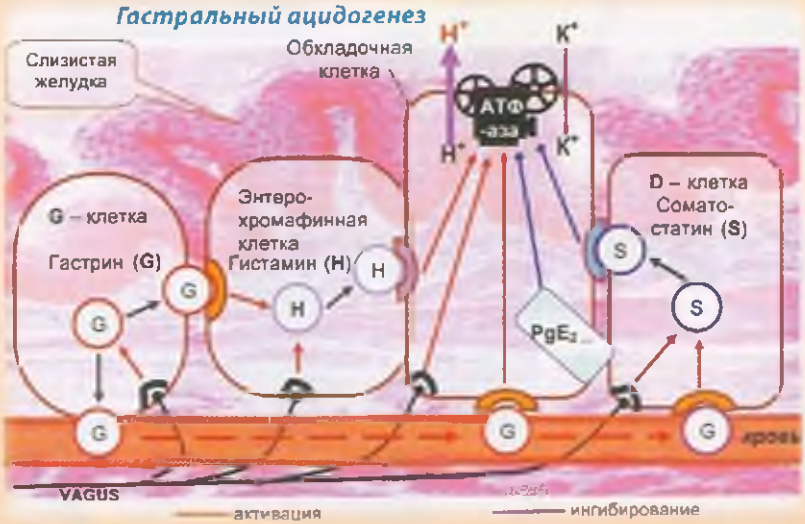
Причины возникновения:

- Травматизация слизистой желудка (СЖ) грубой пищей.
- Химические ожоги СЖ.
- Воздействие алкоголя на СЖ.
- Побочное действие на СЖ медикаментов (ацетилсалициловой кислоты, глюкокортикоидов, парасимпатомиметиков...).
- Хронические заболевания:
  - легких (эмфизема...);
  - печени (цирроз...);
  - pancreas (панкреатит...);
  - почек (гломерулонефрит...).
- Лучевая болезнь.
- Гастринома (синдром Золлингера—Эллисона).
- Инсулома.
- Гиперпаратиреоз...

Причины развития:
- стрессы
- неврозы
- патогенетически значимая для пищевого центра афферентация с пораженных внутренних органов...

Это заболевание системного характера, патогенетическую основу которого составляет изменение программы функционирования пищевого центра, ведущее к нарушению нейрогуморальной регуляции специфических и неспецифических процессов в желудке.

Язвенную болезнь (ЯБ) изучают более 100 лет. В последнее время особое значение в ее развитии придают H. pylori., т.к. этот микроорганизм обнаруживается у 60–70% больных ЯБ желудка. Вместе с тем, микрофлора желудка 84–93% здоровых россиян содержит H. pylori (Ивашкин В.Т. 1993; Белоголовцев В.А., 2001 и др.). Возможно, что патогенность H. pylori детерминируется его генетической трансформацией и реализуется лишь при недостаточности «иммунитета» желудка.



Роль Helicobacter pylori в поражении желудка и двенадцатиперстной кишки

Helicobacter pylori считается одной из самых частых инфекций человека на Земле. Полагают,что ~30–50% человеческой популяции инфицировано ***H. pylori.***

H. pylori передается орально-оральным или фекально-оральным путем и приобретается, в основном, в детском возрасте.

Желудок человека является единственным природным резервуаром ***H. pylori.***

Helicobacter pylori (H. pylori)

в слизистой желудка:
1 — гистологический препарат
2 — сканирующая микроскопия

Эпидемиологические данные свидетельствуют о квази постоянной ассоциации ***H. pylori*** и язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки.

Геном ***H. pylori*** кодирует синтез множества белков, среди которых могут быть включены в патогенез язвенного поражения желудка **Cag A, Vac A, Ice A.**

Helicobacter pylori синтезирует уреазу; этот энзим вызывает гидролиз мочевины, находящейся в желудочном секрете. Образующийся при этом бикарбонат нейтрализует соляную кислоту, что создает благоприятную среду для персистирования ***H. pylori*** в желудке.

Первоначально возникший хеликобактерный гиперацидный гипертрофический может переходить в хроническую форму с атрофией и, возможно, метаплазией слизистой желудка

Развитию хронического хелибактерного гастрита типа В способствует снижение местной иммунологической защиты:
- ***H. pylori*** экспрессирует на своей мембране антигены – структурные аналоги антигенов человека и ,тем самым, ускользает от иммунного надзора (феномен мимикрии).
- Персистирование ***H. pylori*** в желудке приводит к нарушению образования JgA — факторов местной иммунной защиты.

H. pylori способен инициировать образование различных цитокинов : одни цитокины (ИЛ-1, ФНО) активируют G-клетки антрального отдела желудка, вызывая гипергастринемию, и обкладочные клетки, образующие HCl; другие — ИЛ-3, ИЛ-6, факторы роста активируют пролиферацию эпителиоцитов в антральном отделе желудка, что может приводить к развитию гиперацидного гипертрофического гастрита, а затем — изъязвлению желудка. В таких условиях закисление содержимого 12-перстной кишки способствует расселению в ней ***H. pylori*** и, в дальнейшем , повреждению слизистой тонкой кишки с образованием язвы.

Эрадикация ***H. pylori*** приводит к выздоровлению и предотвращает рецидивирование пептической язвы.

В 1996 г. эксперты ВОЗ классифицировали ***H. pylori*** в качестве канцерогена группы А. Вместе с тем, нет данных об уменьшении риска возникновения рака желудка после эрадикации ***H. pylori***

Зависимость переваривания белков и углеводов от секреторных процессов в пищеварительных органах

Ферменты: П — птиалин (амилаза слюны); А — амилаза панкреатическая; М — мальтаза; С — сахараза; Л — лактаза; Г — гексокиназа; Ф — фруктаза.

Ферменты: ПГ — пепсиноген; П — пепсин; проК — прокарбоксипептидаза; Т — трипсиноген; ХТ — хемотрипсиноген; Э — энтераза; ПД — пептидазы; АП — аминопептидаза; ДП — дипептидаза; ПЛ — пролидаза; G — *гастрин; ФК — фактор Кастла (внутренний).*

Причины нарушения переваривания

Белков

Гиперсаливация (острое воспаление слюнных желез, стоматиты, гельминтозы, токсикоз беременных, неврозы...)
Желудочная гипосекреция/ахилия (с гипо- или анацидитас)

Углеводов

Гипосаливация (хроническое воспаление слюнных желез, общая гипогидратация, лихорадка, неврозы..)

«Золотой диагностический стандарт» для оценки экзокринной функции pancreas — копрологический тест на *эластазу 1*. Эта абсолютно специфическая для pancreas протеаза при пассаже по кишечнику не разрушается и полностью выделяется с калом :
⇨ Эластазы 1 в кале — свидетельство панкреатической недостаточности!

Белки и углеводы

Панкреатическая ахилия
(органические поражения pancreas: хронические панкреатиты, опухоли, закупорка протоков pancreas камнем; расстройства нейрогуморальной регуляции экзокринной функции pancreas...)

Энтеральная ахилия
(нарушения нейрогуморальной регуляции кишечника, органические поражения — энтериты, опухоли, дегенеративные процессы; обширная резекция тонкой кишки...)

Мембранное пищеварение (первичные нарушения)

Микроворсинки кишечного эпителиоцита с исчерченной клеткой ворсинки двенадцатиперстной кишки человека

Особенности мембранного (пристеночного) пищеварения:

- **Ферменты фиксированы на мембранах зоны щеточной каймы**
- **Ферменты организованы в «ансамбли», обеспечивающие высокую эффективность «пищеварительного конвейера»**
- **Ферменты обеспечивают завершающий этап гидролиза пищевых субстратов**
- **Высокая сопряженность процессов гидролиза и всасывания**
- **Стерильность пищеварительных процессов в зоне щеточной каймы**

Причины первичного расстройства мембранного пищеварения:

1. Структурные изменения зоны щеточной каймы (и энтероцитов): уменьшение количества и длины микроворсинок, равномерности их расположения, ультраструктурные изменения кишечного эпителия (при воспалении, эрозиях, опухолях кишечника, нарушениях питания (дефиците незаменимых аминокислот),
побочном действии лекарств (цитостатиков, глюкокортикоидов), наследственных формах патологии (акантоцитозе — жировой дистрофии энтероцитов...)

2. Снижение активности ферментов (при эндокринопатиях, лучевой болезни, эндо- и экзогенных интоксикациях ...)

3. Нарушения двигательной активности микроворсинок (при снижении тонуса вагуса, гипофизарной/надпочечниковой недостаточности...)

Неравномерное расположение и уплощение микроворсинок при нетропической спру (клинически активная форма целиакии — это болезнь Ги-Гертера–Гейбнера — заболевание неясной этиологии, характеризующееся атрофией кишечных ворсинок...)

Синдром кишечной мальабсорбции (общие сведения)

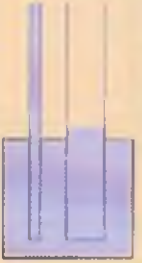
Синдром мальабсорбции (от лат. ma — болезнь; ab — от, из; sorbeo — поглощаю) — это симптомокомплекс, обусловленный селективными или тотальными нарушениями в тонкой кишке процессов переваривания (мальдигестия) и всасывания (собственно — мальабсорбция). Синдром характеризуется расстройством питания, тяжелыми метаболическими сдвигами в организме и, как правило, хронической диареей.

Формы синдрома мальабсорбции (по происхождению)

«Первичная форма»:
- генетически детерминированные или врожденные ферментопатии тонкой кишки
- патология абсорбирующего эпителия тонкой кишки (целиакия, тропическая спру…)

«Вторичная форма»:
- поражения отдельных структур или всей стенки тонкой кишки, возникающие как следствие других форм патологий (заболеваний)

«Закон Лапласа»



Капиллярное давление («капиллярность») прямо пропорционально кривизне раздела граничащих фаз (напр., вода–воздух) и поверхностному натяжению жидкости.

Микроворсинки кишечного эпителия (электронно-микроскопический портрет)

Всасывание конечных продуктов гидролиза осуществляется благодаря попеременно изменяющейся капиллярности зоны щеточной каймы. При сокращении (укорочении) микроворсинок расстояние между ними уменьшается (↑капиллярность → ↑всасывание); при расслаблении микроворсинок, наоборот, (↓капиллярность → ↓всасывание)

Зона щеточной каймы

Пищеварительно транспортный конвейер

Формы синдрома мальабсорбции (СМ)
/по причине возникновения/

(по А.М. Уголеву)

1. Гастрогенный (гастральный) СМ: хронические гастриты с секреторной недостаточностью, резекция желудка, демпинг-синдром.
2. Гепатогенный СМ: хронические гепатиты, циррозы печени, холестаз.
3. Панкреатогенный СМ: хронические панкреатиты, муковисцидоз, резекция pancreas.
4. Энтероген ный СМ:
   А. Неинфекционные: ферментопатии (недостаточность дисахаридаз, лактазы, сахаразы).
   Б. Инфекционные: бактериальные, вирусные, паразитарные.
5. Сосудистый СМ: хроническая интестинальная ишемия (глюкагоновый энтерит, ишемический колит).
6. Эндокринный СМ: диабетическая энтеропатия.
7. Другие СМ: лекарственные, радиационные, токсические (алкогольный, уремический)…

Кишечная мальабсорбция (проявления)

Наследственные нарушения кишечного всасывания:

✓ Первичная мальабсорбция глюкозы, галактозы
⇨ (диарея, боли в животе, метеоризм)

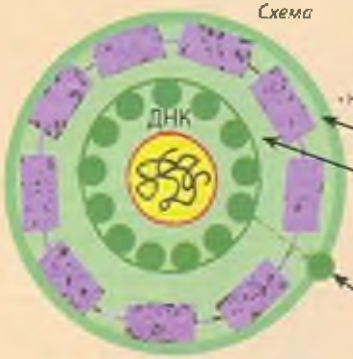
✓ Первичная мальабсорбция метионина
⇩
(мегалобластическая анемия, рвота, запоры);

✓ Первичный дефицит лактазы, расщепляющей молочный сахар
⇩
(непереносимость молока и молочных продуктов)

Вирус гепатита В и др. этиологические факторы поражения гепатоцита

Вирус гепатита В («особый» вирус, представитель группы хепаднавирусов — от лат. hepar, англ. DNA — ДНК)

Схема



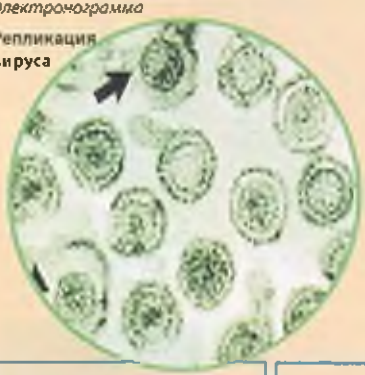
Антигены вируса В:

- HbsAg («s» — surface, поверхность) — антиген S, поверхностный антиген, австралийский антиген, частица Дейна
- HbcAg («c» — core, сердцевина) = антиген С, сердцевинный антиген
- HbeAg — антиген F (это фрагмент антигена С, остающийся после прохождения через мембрану клетки в кровь; его синтез не кодируется геномом вируса)

В отличие от вируса А, гепр. В существует длительное хуже иммунологической реакции в печени

Электрохограмма

Репликация вируса



Особенности вируса гепатита В:

1. Вирус имеет собственную ДНК-полимеразу, которая достраивает короткую цепь вирусной ДНК до полной длины при репликации вируса.
2. Вирус способен встраиваться в геном клетки организма — хозяина подобно онкорнавирусу.
3. Вирус всегда содержит белки клеток организма хозяина, что маскирует его, делая менее уязвимым для иммунной системы.
4. HbsAg имеет рецепторы, идентичные рецепторам гепатоцитов (лигандами для этих рецепторов являются молекулы полимеризованного альбумина — «наводчики» агрессии).

✓ Антропогенные нарушения экологии

- Химизация сельскохозяйственного и промышленного производства. Гепатотропные яды: Четыреххлористый углерод. Хлороформ. Этиленгликоль. Бензол. Соли тяжелых металлов. Мышьяк. Фосфор

✓ Широкое использование новых, в т.ч. синтетических лекарственных веществ

(гепатотоксическое действие оказывают более 200 лекарственных препаратов; среди них — антибиотики, сульфаниламиды, средства для наркоза, цитостатики...) Практически любое лекарственное средство применяемое длительно или в больших дозах «небезразлично» для печени

✓ Инфекционный фактор (несоблюдение правил гигиены, асептики)

1. Вирусы: инфекционного гепатита — вирус А. сывороточного гепатита — вирусы В, С, Д…
2. Бактерии (брюшнотифозная палочка, пневмококки…)
3. Гельминты (эхинококк...)
4. Простейшие (малярийный плазмодий...)

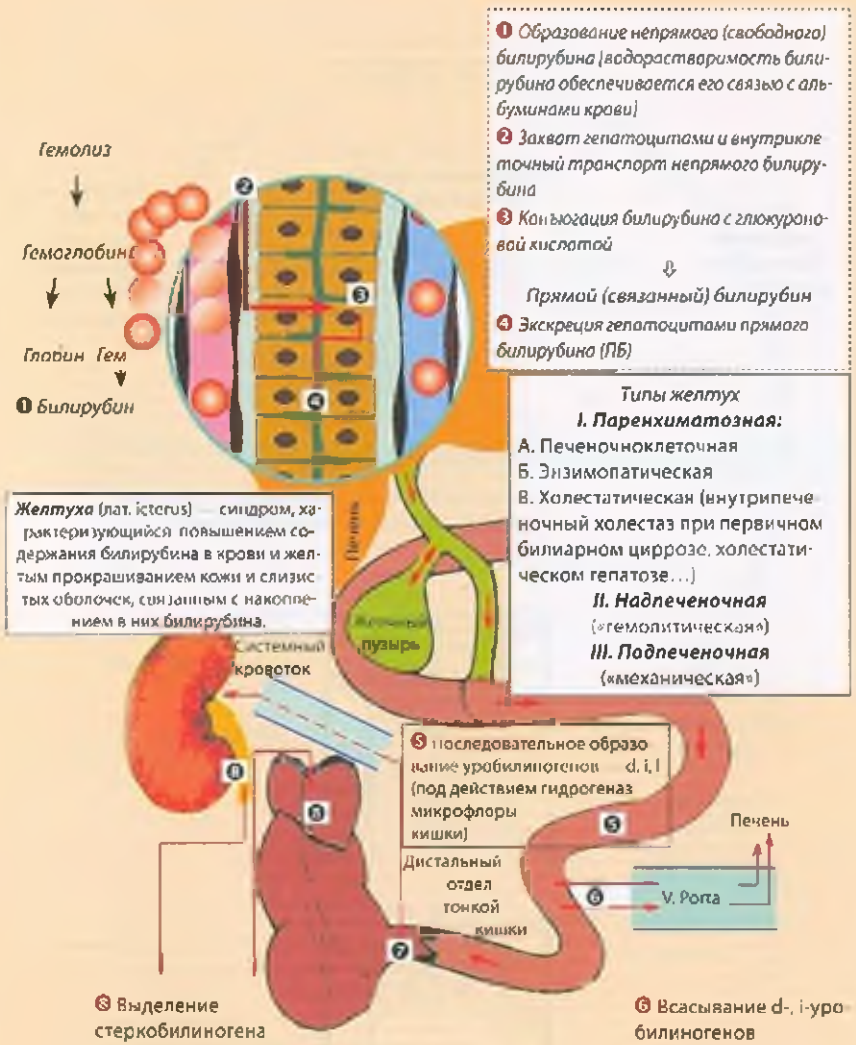
✓ Ионизирующая радиация

✓ Наследственный фактор

✓ Алиментарный фактор

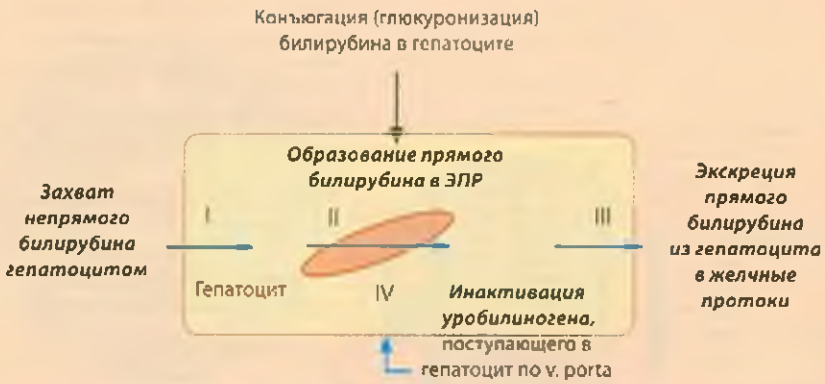
- Недостаточное или избыточное (в количественном и/или качественном отношениях) питание
- Дефицит липотропных веществ в продуктах питания: холина, метионина — донаторов метильных групп для фосфолипидов
- Злоупотребление алкоголем
- Пищевые токсины (в ядовитых грибах — мускарин, в зараженных гелиотропом злаках — алкалоид гелиотрин...)

Обмен желчных пигментов и типы желтух



NB! ~15% всего прямого билирубина образуется в почках, ткани головного мозга, слизистой оболочки кишки — это внепеченочная конъюгация билирубина.

Печеночноклеточная желтуха



IV ⟶ III ⟶ I ⟶ II

Последовательность расстройств пигментного обмена в гепатоците при развитии тотального поражения печеночных клеток

Печеночноклеточная кома

Патогенетические факторы комы

Энцефалопатия; Интоксикация; Гипергидратация головного мозга; Ацидоз; Ионный дисбаланс; Активация ГАМКергической системы

- Увеличение в крови молочной, пировиноградной кислот; аминокислот, низкомолекулярных жирных кислот
- Гипо- и диспротеинемия, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера
- Гипокалиемия (следствие вторичного альдостеронизма)

- Накопление в крови непрямого билирубина, продуктов гниения белка (фенола, индола, крезола, скатола), желчных кислот

Глутаминовая кислота ⇩

- Увеличение синтеза γ-аминомасляной кислоты (ГАМК);

Аммиак + α-кетоглутаровая кислота;

- Гипогликемия.
- Гипераммониемия (аммиак угнетает окисление)

- ↑Бензодиазепиновых рецепторов в ЦНС→ ↑активность ГАМК-рецепторов

Стадии и признаки комы

1-я стадия — прекома

- Повышенная раздражительность
- Слабость, вялость
- Тошнота, рвота
- Спутанность сознания (незначительная)
- Изменения ЭЭГ (выражены нерезко)!

2-я стадия — угрожающая печеночная кома

- Отчетливая спутанность сознания
- Двигательные расстройства (судороги…)
- Нарушения дыхания
- Расстройства сердечно-сосудистой системы
- Выраженные изменения ЭЭГ (увеличение количества медленных дельта-волн)!

3-я стадия — кома

- Арефлексия
- Выраженная желтуха
- Печеночный запах изо рта
- Повышение температуры тела
- Признаки геморрагического диатеза
- Уменьшение размеров печени

Отсутствие сознания

Энзимопатические желтухи

Микроструктура печени (схема)

Нарушение захвата и связывания непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой — ***синдромы Жильбера и Криглера-Найяра***

Причины развития: ***наследственный или врожденный дефицит глюкуронилтрансферазы***

Нормальные микроворсинки

Слущивание и исчезновение микроворсинок на васкулярном полюсе мембраны гепатоцита при синдроме Жильбера

Синдром Жильбера-Мейленграхта (ювенильная перемежающаяся желтуха)

- Аутосомно-доминантная форма патологии
- Очень распространенное заболевание (~3–5% молодых людей болеют, начиная с 11 лет)
- Признаки — слабость, быстрая утомляемость, угнетенное настроение, частые головные боли, горечь во рту, изжога, чувство тяжести в животе…

Синдром Криглера-Найяра

- Редкая форма патологии (описано примерно 100 случаев)
- Характерно очень высокое содержание непрямого билирубина в крови → судорожные припадки у детей, отставание в физическом и умственном развитии, ранняя летальность

Нарушение экскреции прямого билирубина из гепатоцитов в желчные капилляры — ***синдромы Дубина-Джонсона и Ротора***

Отложение пигмента (липофусцин? полимер меланина?) в гепатоцитах при синдроме Дубина-Джонсона (пигментация печени при синдроме Ротора отсутствует!)

- ✓ Данные синдромы — редкие формы патологии
- ✓ Пациенты — люди обычно нервные, слабые, мнительные; жалобы примерно такие же, как при синдроме Жильбера
- ✓ Заметных осложнений не провоцируют

Подпеченочная желтуха

Причины развития:

- **Обтурация** желчевыводящих путей /ЖВП/ (камни, паразиты, воспаление...)
- **Компрессия** ЖВП (опухоли, кисты поджелудочной железы)
- **Стенозирование** ЖВП (послеоперационные рубцы, спайки)
- **Атрезия (гипоплазия)** ЖВП
- **Дискинезии** ЖВП

Синдром холемии (подавленность настроения, раздражительная слабость, нарушение координации движений, кожный зуд, брадикардия, артериальная гипотензия, повышенная кровоточивость...)

Синдром ахолии (нарушение переваривания жиров → ↓ переваривания углеводов, белков → кишечный дисбактериоз → кишечная аутоинтоксикация; нарушения мембранного пищеварения... → стеаторея...)

ЖЕЛТУХИ

PS!

Показатели	Норма			Надпеченочная			Подпеченочная			Печеночноклеточная								
										стадия 1			стадия 2			стадия 3		
	кровь	моча	кал	кровь	моча	кал	кровь	моча	кал	кровь	моча	кал	кровь	моча	кал	кровь	моча	кал
Непрямой билирубин	+	–	–	↑	–	–	+	–	–	+	–	–	+	–	–	–	–	–
Прямой билирубин	+	+	–	+	–	–	↑	+	–	+	+	–	↑	+	–	–	–	–
Уробилин (оген)	–	–	–	+	+	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–
Стеркобилин-(оген)	+	+	+	↑	↑	↑	–	–	–	+	+	+	↓	↓	↓	–	–	–
Желчные кислоты	–	–	–	–	–	–	↑	+	–	–	–	–	+	+	–	+	+	–
Печеночные ферменты	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	–	+	+	–

Нарушения кровообращения в печени

Нарушение притока крови по a. hepatica:
- Тромбоз, компрессия, облитерация печеночной артерии могут вызывать некроз печени, однако, чаще всего, не приводят к неблагоприятным последствиям благодаря важной роли портального кровообращения в трофике печени

Нарушение оттока крови по печеночным венам:

Сердечная недостаточность (причина)
⇩
Застой крови в печени
⇩
Дистрофия печени
⇩
Цирроз печени

Выключение печени из портального кровообращения (цирроз печени, облитерация ветвей воротной вены) › ***синдром портальной гипертензии***: спленомегалия, расширение вен передней брюшной стенки, варикозное расширение вен пищевода и желудка, развитие кровотечений из них и геморроидальных вен, асцит, признаки нарушения пищеварения (боли в области живота, метеоризм, запоры), панцитопения, гипокоагуляция крови…

Цирроз печени

«Порто-кавальная» («шунтовая») кома

Признаки:
- вялость, сонливость
- раздражительность
- нарушения зрения
- тахикардия
- судороги

Потеря сознания

NB! Печеночный запах изо рта отсутствует, в отличие от печеночно-клеточной комы

Патогенетические факторы:
✓ Увеличение содержания в крови: аммиака, аминокислот (триптофана, метионина, тирозина…), низкомолекулярных жирных кислот (масляной, капроновой, валерьяновой…), фенола, индола, путресцина, токсичного карбаминово-кислого аммония (образуется в кишечнике под воздействием уреаз)
✓ Ацидоз
✓ Ионный дисбаланс…

Полисистемность расстройств при хроническом диффузном поражении печени

Цирроз печени (ультразвуковое исследование)

← Печень с неровными контурами, повышенной плотности (диффузное повышение эхогенности)

Хронические диффузные заболевания печени

Печеночная энцефалопатия

Поражения пищеварительных органов:
- гастриты, изъязвления слизистой оболочки желудка, панкреатиты →
  синдром кишечной мальабсорбции;
  синдром кишечной аутоинтоксикации
- варикозное расширение вен пищевода и желудка

Гепаторенальный синдром → почечная недостаточность

Гепатомиелолиенальный синдром: спленомегалия, гемолитическая анемия, панцитопения

Нарушения сердечно-сосудистой системы:
- артериальная гипотензия
- рефлекторный коронароспазм

Уменьшение инактивации в печени вазодилататоров (в т.ч. кининов, гистамина, простагландинов, инсулина)
+
Уменьшение синтеза ангиотензиногена
⇩
Снижение общего сосудистого сопротивления

Синдромы эндокринопатий:
- Вторичный альдостеронизм
- Гипопаратиреоидизм → артрозоартриты, патологические переломы костей
- Повышение уровня женских половых гормонов → гипогонадизм (тестикулярная атрофия), гинекомастия

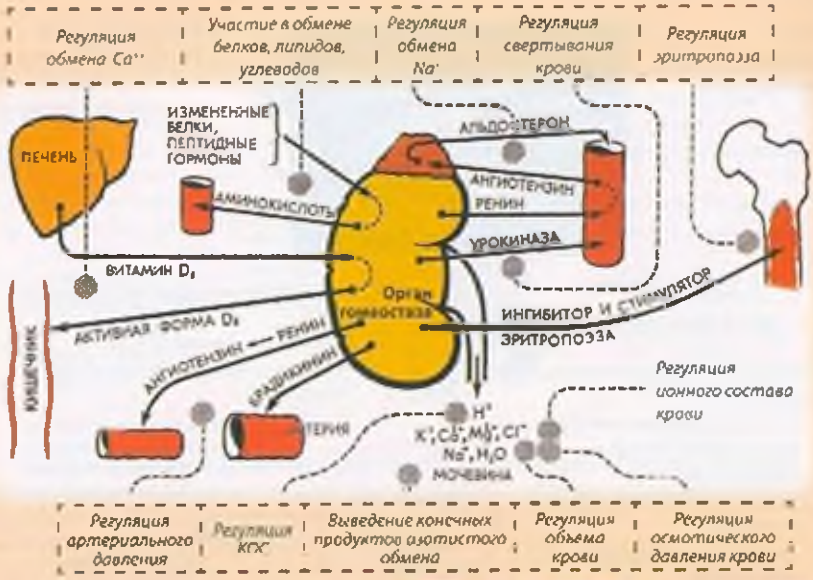
«Сосудистые звездочки»
(раскрытие подкожных сосудистых анастомозов является следствием портальной гипертензии и увеличения эстрогенов в крови)

Хронический гепатит

Гинекомастия (gynaecomastia; гинеко- + греч. mastos — грудь) — увеличение молочных желез у лиц мужского пола

Частота и разнообразие внепеченочных проявлений и осложнений объясняется большой ролью печени в метаболических процессах, а также общностью крово- и лимфообращения печени со многими органами

Почки
(общие сведения о значении и оценке функций)



Клубочковая ультрафильтрация

ЭФД = КД – (ОД + ГД),
[ЭФД — эффективное фильтрационное давление; КД — капиллярное давление; ОД — онкотическое давление крови; ГД — гидродинамическое давление мочи]

Микроворсинки почечного эпителия

Q = f (ЭФД × S),
[Q — объем ультрафильтрата (первичной мочи); S — площадь фильтрующей мембраны]

I. Общее состояние организма (уровень АД, отеки, анемия, состояние ЦНС…)

III. Кровяные показатели
- Остаточный азот крови
- Уровень и спектр белков в крови
- pH крови
- Электролитный состав крови (стойкие изменения)
- Объем циркулирующей крови

II. Мочевые показатели

А. Количественные:
- Суточный объем и ритм (дневной/ночной) диуреза
- Удельный вес мочи

Б. Качественные:
- Содержание нормальных ингредиентов мочи
- Патологические составные части мочи:
  - Гематурия (↑↑↑ Эр., выщелоченные Эр., эритроцитарные цилиндры, положительная трехстаканная проба)
  - Протеинурия (↑↑↑ белка, ↑↑ гиалиновых и зернистых цилиндров)
  - Цилиндрурия
  - Глюкозурия
  - Пиурия…
- Кислотность мочи

IV. Клиренс-тесты

$$C = \frac{U \times V}{P} \text{ мл/мин,}$$

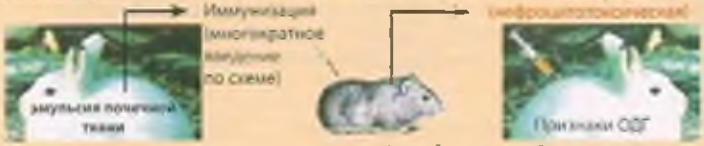
[C — коэффициент очищения; U — концентрация вещества в моче; P — концентрация вещества в плазме; V — диурез в мин]
Клиренс (C) вещества, которое только фильтруется (инулин, маннитол, тиосульфат натрия, гипосульфит…) = Объем клубочковой ультрафильтрации/мин

V. Функциональные пробы
- проба Зимницкого
- проба на разведение

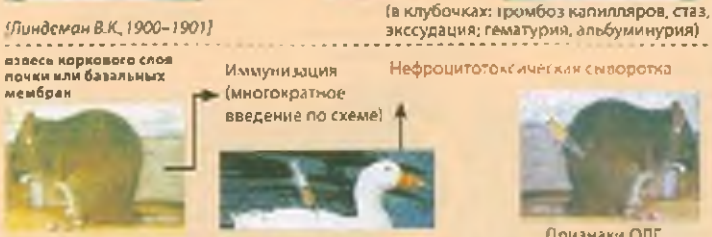
Комплексность (I+II+III+IV+V) — основа корректности оценки функции почек

Острый диффузный гломерулонефрит (ОДГ)

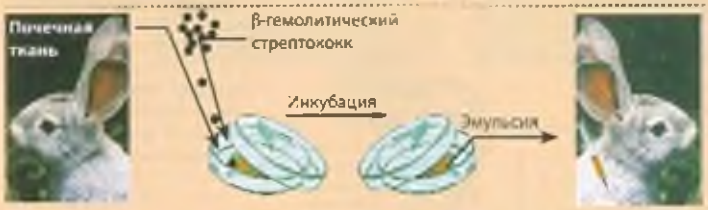
А. Экспериментальное воспроизведение ОДГ



(Линдеман В.К., 1900–1901)



(Masugi, 1933–1934)



(Cavelti, 1945–1947)

ОДГ – инфекционно-аллергическое заболевание с преимущественным поражением клубочкового аппарата почек. Классическая форма – клинически проявляется гематурией, эритроцитарными цилиндрами, отеками, артериальной гипертонией, олигурией (см. ниже)

Б. Патогенез ОДГ

1. Базальные мембраны (БМ) клубочков содержат комплекс антигенных структур, которые аналогичны антигенным структурам БМ сосудов различных тканей и органов.
2. Основным носителем антигенных свойств БМ являются гликопротеины.
3. Антигены БМ имеют структурное сходство с антигенами β-гемолитического стрептококка.
4. Нефротоксические антитела не обладают абсолютной видоспецифичностью, относятся к γ_2-глобулинам (подкласс IgG).
5. Медиаторами иммунного поражения клубочков являются: комплемент (C3a, C5a, C9a), биоактивные амины, протеазы, активные формы кислорода, простагландины.
6. В инициации поражения клубочков участвуют ПЯЛ.

Нефротический синдром

Нефротический синдром — *неспецифический клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий массивную протеинурию, нарушения белкового, липидного и водно-солевого обменов, а также — отеки разной локализации и выраженности, вплоть до анасарки (генерализованного отека подкожной клетчатки).*

Этиология

- Наследственные нарушения обмена веществ → липоидный нефроз…
- Трансплацентарный перенос специфических антипочечных антител от матери плоду → врожденный нефротический синдром.
- Болезни почек (острый и хронический диффузный гломерулонефрит).
- Системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, опухоли различной локализации.
- Инфекционные болезни (вирусные, бактериальные, паразитарные).
- Тяжелые интоксикации (соли тяжелых металлов, соединения ртути, висмута…).
- Нарушения почечного кровообращения.
- Заболевания аллергической природы (поллинозы, сывороточная болезнь).
- Лекарственные болезни (пенициллин, сульфаниламиды)…

Клубочек при хроническом диффузном гломерулонефрите (мезангиопролиферативная форма)

Механизмы развития ***протеинурии:***

1. ⇧ Проницаемость базальной мембраны для белков плазмы вследствие иммуногенного (чаще всего!) поражения почечных клубочков или изменения свойств стенки капилляров клубочкового сосудистого фильтра (нейтрализации постоянного электрического заряда).
2. ⇩ Способность эпителия канальцев реабсорбировать белок вследствие вторичного поражения (в основном, цилиндрами) канальцев.

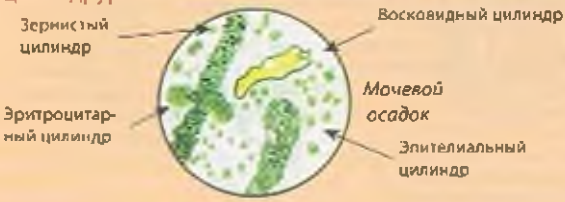
Характерные изменения в крови:

- Гипопротеинемия
- Диспротеинемия (⇧α и β-глобулины, ⇩альбумины)
- Гиперлипидемия (⇧триглицериды, фосфолипиды)
- Гиперхолестеринемия
- Увеличение содержания фибриногена и протромбина

Нефротический отек: инициальный патогенетический фактор — гипоонкия крови (результат протеинурии). Отеки (на лице, конечностях, кресце, мошонке) — мягкие, массивные

После лечения (нефротические отеки трудно поддаются терапии диуретиками и антиальдостероновыми препаратами)

Цилиндрурия



Протеинурия

Потеря белка (в основном альбуминов и, в меньшей степени, крупномолекулярных белков) — обычно более 3 г/сут; может достигать 20–50 г/сут)

Почечная недостаточность. Уремия

Заболевания почек воспалительного, инфекционного или инфекционно-аллергического характера

Интенсивный, значительный гемолиз

Острые и хронические токсические поражения почек

Стойкая, длительная артериальная гипертензия

Ретенционные нарушения диуреза

Выраженная дегидратация организма (в т.ч. значительная кровопотеря)

Компьютерная томография почек

Норма (почки *указаны стрелками*)

Корковый слой почек нормальной толщины (6 мм), четко дифференцируется с мозговым слоем

Хронический диффузный гломерулонефрит

Истончение и нечеткая визуализация коркового слоя (его толщина 3 мм)

Почечная недостаточность — форма патологии, возникающая при снижении или прекращении почечных функций и характеризующаяся нарушением гомеостаза организма.

Почечная недостаточность — Острая / Хроническая

Компенсированная форма (выявляется с помощью функциональных проб: клиренс-тестов, Зимницкого и др.; клинические признаки отсутствуют)

Декомпенсированная форма (имеются клинические проявления вследствие явных нарушений почечных функций)

УРЕМИЯ

Уремия — выраженная форма почечной недостаточности

Патогенез уремии

Снижение/прекращение диуреза + Нарушение инкреторной функции почек

Вовлечение в процесс выделения конечных продуктов обмена различных органов и тканей

Накопление в организме конечных продуктов обмена

Интоксикация организма

Поражения различных органов и тканей: уремические формы стоматита, гастрита, энтерита, колита, перикардита, миокардита, ларингита, трахеита, пневмонии (м.б. отек легких)...

Системные и регионарные расстройства гемодинамики

Нарушение гемопоэза (анемия, тромбоцитопения)

Уремическая кома

Патогенетические факторы уремической комы:

- Гиперазотемия (накопление в крови мочевины, мочевой кислоты, креатинина! — это критерий тяжести)
- Накопление в крови токсинов: продуктов гниения белка — фенола, индола, скатола, крезола; ароматических оксикислот — фенилуксусной, фенилпировиноградной, оксифенилмолочной; пуринов — гуанидина...
- Повышение в крови токсичного карбаминовокислого аммония (образуется в кишечнике из мочевины под воздействием уреаз)
- Нарушение мозгового кровообращения
- Гипергидратация головного мозга
- Гипоксия головного мозга
- Ионный дисбаланс (гипонатриемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гипермагниемия!)
- Ацидоз

Биосинтез тиреоидных гормонов. Зобная болезнь

Разрушение и выделение ТГ

Утилизация ТГ в тканях

NB! Самое распространенное заболевание щитовидной железы (ЩЖ) — это ***зобная болезнь*** выраженная компенсаторная гиперплазия ЩЖ в условиях недостаточного биосинтеза ТГ (дефицит иода, избыток «струмигенов», генетические дефекты ферментов) с сохранением, как правило, эутиреоидного состояния организма

Индекс Ленца—Бауэра:
больные мужчины — 1
больные женщины — 3
(увеличение индекса — показатель тяжести эндемии зобной болезни)

Тиреоидные гормоны

Соединение ТГ с транспортными белками крови

Распад коллоида и выход ТГ в кровь

Выход ТГ в фолликулы (синтез коллоида-тиреоглобулина)

Образование тиреоидных гормонов (ТГ): тироксина и трийодтиронина

Образование атомарного иода (J^0) и его соединение с тирозином

Захват J тиреоцитами и накопление его в щитовидной железе

Поступление в организм и всасывание иодидов (J^-)

$\Uparrow\Uparrow$ J^-

ТТГ (тиреотропный гормон)

Тиреостатин

Тиролиберин

Соматостатин

Дофамин

Серотонин

Норадреналин

Эстрогены

Андрогены

Глюкокортикоиды

Оксидазы

Восстановители

Производные тиомочевины

Спорадический зоб с сохранением эутиреоидного состояния возможен при наследственном дефиците ферментов гормоногенеза, нарушении реутилизации йода (болезни печени, желудочно кишечного тракта...)

«Струмигены»:
- тиоцианаты (в виде гликозидов содержатся в некоторых сортах капусты, репы...)
- тиоксизолидоны (содержатся в кормовых растениях → коровье молоко → человек)

NB!
- стимуляция ——
- торможение ——
процессов биосинтеза ТГ

Тиреотоксикоз. Диффузный тиреотоксический зоб

Тиреотоксикоз (гипертиреоз) — это эндокринопатия, патогенетическую основу которой составляет избыточность эффектов тиреоидных гормонов (ТГ) при развитии различных заболеваний или при чрезмерном введении ТГ в организм с лечебной целью

Наиболее часто (~80% всех случаев) тиреотоксикоз развивается при диффузном тиреотоксическом зобе — ДТЗ (болезнь Грейвса, Базедова болезнь, болезнь Перри) — заболевании, обусловленном избыточной секрецией ТГ диффузно увеличенной щитовидной железой.

ДТЗ — аутоиммунное заболевание с наследственной предрасположенностью; часто сочетается с носительством HLA — DQA1*0501, а также HLA B8; наличие HLA-Dw3 и HLA-DR3 увеличивает риск развития болезни в несколько раз

Формы и причины развития тиреотоксикоза:

✓ *Железистая форма* (первичная) — при диффузном токсическом зобе, многоузловом токсическом зобе, аутоиммунном тиреоидите — болезни Хасимото (гипертиреоидная фаза — «хаситоксикоз»), радиационном тиреоидите, фолликулярном раке щитовидной железы, избыточном приеме йода (йод-базедова болезнь)

✓ ***Дисрегуляторная форма*** (вторичная) — при острых и хронических психогенных травмах, повреждении гипоталамуса, базофильной аденоме аденогипофиза → ↑↑ секреция ТТГ

✓ ***Периферическая форма*** — при нарушении связи тиреоидных гормонов (ТГ) с транспортными белками, увеличении числа рецепторов к ТГ, пострецепторных нарушениях

✓ ***Ятрогенная форма*** («искусственный», лекарственный тиреотоксикоз)

Патогенез ДТЗ:

Тиреоидстимулирующие антитела, в т.ч. LATS (long-acting thyroid stimulator) = класс Ig G → взаимодействие с олигосахаридным компонентом рецептора ТТГ → активация G-белка, аденилатциклазы и вторичных мессенджеров (диацилглицерола и инозитолтрифосфата), участвующих в механизмах действия ТТГ → ↑ бесконтрольный (отсутствие отрицательной обратной связи с тиреоидстимулирующими антителами) синтез ТГ → тиреотоксикоз

Проявления ДТЗ

Общая слабость, исхудание. Нарушения ЦНС — раздражительность, беспокойство, повышенная возбудимость, лабильность настроения, потеря способности концентрировать внимание, расстройства сна. Нарушения сердечно-сосудистой системы — тахикардия, ↑ АД$_{сист}$, ↓ АД$_{диаст}$, нередко — приступы мерцательной аритмии, → сердечная недостаточность. Нарушение ЖКТ — повышенный аппетит, диарея, умеренное ↑ печени, иногда — желтушность. Гипертермия, постоянное чувство жара, жажда, ↑ потливость. Мышечная слабость (↑ катаболизм белка, поражение периферической нервной системы, гипокалиемия), тремор рук, туловища. Глазные симптомы. Нарушения функции половых желез — у ♀: олиго- или аменорея, у ♂: снижение либидо и потенции, гинекомастия.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы

«Тиреотоксическое сердце»

Избыток тиреоидных гормонов

Калоригенный эффект:

- ✓ ↑ Трансмембранное перемещение субстратов окисления
- ✓ ↑ Потребление O_2 клетками
- ✓ Разобщение окисления (набухание митохондрий, действие НЭЖК)
- ✓ ↑ Скорость ряда АТФ-потребляющих процессов → усиление бесполезного цикла взаимопревращений СЖК и триглицеридов; ↑ синтез и распад белка
- ✓ ↑ Микросомальное окисление (субстратами окисления являются стероидные гормоны, холестерин...)

Проявления «тиреотоксического сердца»:

- ↑ Частота сердечных сокращений (постоянное ощущение сердцебиения)
- ↑ Минутный объем сердца
- ↑ Систолический объем → ↑ $АД_{сист}$
- ↓ Диастолическое АД
- ↑ Пульсовое АД (ощущение пульсации сосудов шеи, головы)
- Колющие боли в области сердца
- Мерцательная аритмия (нередко)

↑t°

Активация симпато-адреналовой системы:

- Инактивация моноаминооксидазы
- Увеличение синтеза адренорецепторов

Механизмы поражения сердца:

- ↑ Калорическая стоимость работы в условиях энергодефицита
- ↓ Процессы биосинтеза
- ↑ Катаболические процессы
- Обезвоживание кардиомиоцитов
- Ацидоз
- Ионный дисбаланс

Тиреотоксическая офтальмопатия. Экзофтальм

Аутоиммунное поражение мягких тканей орбиты (глазницы) и/или глазных мышц со вторичными изменениями глазного яблока в условиях развития различных эндокринных расстройств (в т.ч. при нарушениях функции щитовидной железы) носит название **эндокринная офтальмопатия** (греч. ophthalmos — глаз).

Экзофтальм «испуганный взгляд»

Отставание верхнего века при взгляде вниз, полоска склеры над радужкой

Хемоз (отек конъюнктивы глазного яблока)

Офтальмоплегия (греч. ophthalmos — глаз + plege — удар) — паралич мышц глаз: неподвижность глазного яблока, опущение верхнего века (птоз)

Эндокринная миопатия: ротация глаза в сторону, ограничение его подвижности → диплопия (двоение в глазах)

Виды и патогенез экзофтальма

Стресс, Инфекция, Ионизирующая радиация

??↓??

Образование аутоантител к клеткам глазодвигательных мышц

↓

Инфильтрация тканей иммуноцитами

↓

⇧ Синтез цитокинов

↓

⇧ Пролиферация фибробластов

↓

Фиброз мышечной ткани

↓

«Миопатический» экзофтальм

(м.б. самостоятельной формой патологии)

Образование тиреостимулирующих антител

↓

Диффузный тиреотоксический зоб (ДТЗ)

↓

⇧ ↑T3,T4

↓

Функциональные изменения глазодвигательных мышц (ретракция верхнего века, редкое мигание, тремор век при их смыкании…)

«Тиреотоксический» экзофтальм

/исчезает при излечении ДТЗ/

Экспрессия аутоантигенов в ретробульбарных тканях (на фоне генетического или развивающегося при ДТЗ дефицита иммуносупрессорных механизмов)

↓

Инфильтрация тканей орбиты иммуноцитами

↓

⇧ Синтез цитокинов

↓

⇧ Пролиферация фибробластов

↓

⇧ Синтез гликозаминогликанов

↓

Образование гидрофильных протеогликанов

↓

Слизистый отек ретробульбарных тканей

↓

«Отечный» экзофтальм

(м.б. самостоятельной формой патологии)

Экзофтальм

Гипотиреоидные состояния. Микседема

Микседема (греч. myxa — слизь, oidema — отек) — тяжелая форма гипотиреоза.

Формы гипотиреоза взрослых

I. Железистая — «тиреогенная» (первичный гипотиреоз)

Этиология

А. Тиреоидиты:
- ✓ хронический аутоиммунный
- ✓ хронический фиброзный
- ✓ подострый вирусный
- ✓ подострый послеродовый

Б. Тиреостатическая терапия (передозировка радиоактивного йода, препаратов лития, тиреостатиков)

В. Тиреоидэктомия

Микседема

II. Дисрегуляторная — «гипофизарно-гипоталамическая» (вторичный гипотиреоз)

Этиология

❶ Нарушение синтеза и секреции тиролиберина вследствие поражения гипоталамуса

❷ Изолированный дефицит ТТГ (энзимопатические нарушения биосинтеза гормона)

❸ Приобретенный пангипопитуитаризм (болезни Симмондса/Шихена; облучение, крупные опухоли аденогипофиза)

III. Транспортная, рецепторная — «тиреоидно-резистентная», пострецепторная (периферический гипотиреоз)

Проявления гипотиреоза

Лицо лунообразное одутловатое, кожа сухая, холодная на ощупь, желтушная (признак гиперкаротинемии); выпадение волос на голове, бровях, ломкость ногтей, шелушение кожи (дистрофические изменения); отек, не оставляющий ямки при надавливании (накопление связанной воды; перерождение белков подкожно-жировой клетчатки с образованием муцин-подобного вещества, содержащего гиалуроновую и хондроитин-серную кислоты, обладающие высокой дисперсностью и гидрофильностью → накопление связанной воды); гипотермия; запоры, прогрессирующее снижение памяти; брадикардия (сонливость, отсутствие интереса к окружающим), инертность мышления (умственная отсталость может доходить до идиотии), боли в области сердца, склонность к брадикардии, у женщин — меноррагии, аменорея; нарастание массы тела на фоне сниженного аппетита.

Симптом Хертога (выпадение волос в латеральной части бровей)

Лунообразное лицо при микседеме

Отек языка при микседеме

Облысение женщины при микседеме

Гипотиреоидные состояния. Кретинизм

***Кретинизм** — форма патологии, характеризующаяся отставанием психического, соматического и полового развития вследствие резко выраженной недостаточности общебиологических эффектов тиреоидных гормонов.*

А. Спорадический (греч. sporadikos — отдельный) **кретинизм** («врожденная микседема», болезнь Farre)

Врожденная микседема: 1 — мальчик 4 лет; 2 — он же после лечения в течение 57 дней; 3 — он же в 5 лет (прекращение роста — рецидив болезни); 4 — он же в 9 лет после проведенного лечения (возобновление роста, адекватное возрасту психическое развитие)

Причина развития — **врожденная гипоплазия или аплазия щитовидной железы у ребенка вследствие:** тяжелых инфекционных болезней, белкового голодания, избыточного рентгеновского облучения, лечения тиреостатиками ... **матери в период беременности**

Основные проявления:
- Habitus (округлое без эмоций лицо, маленькие глаза, западение спинки носа, увеличенный язык, постоянное слюнотечение, карликовый рост, короткие конечности, короткая шея, большой живот — ожирение)
- Запаздывание физического развития
- Задержка психического и полового развития

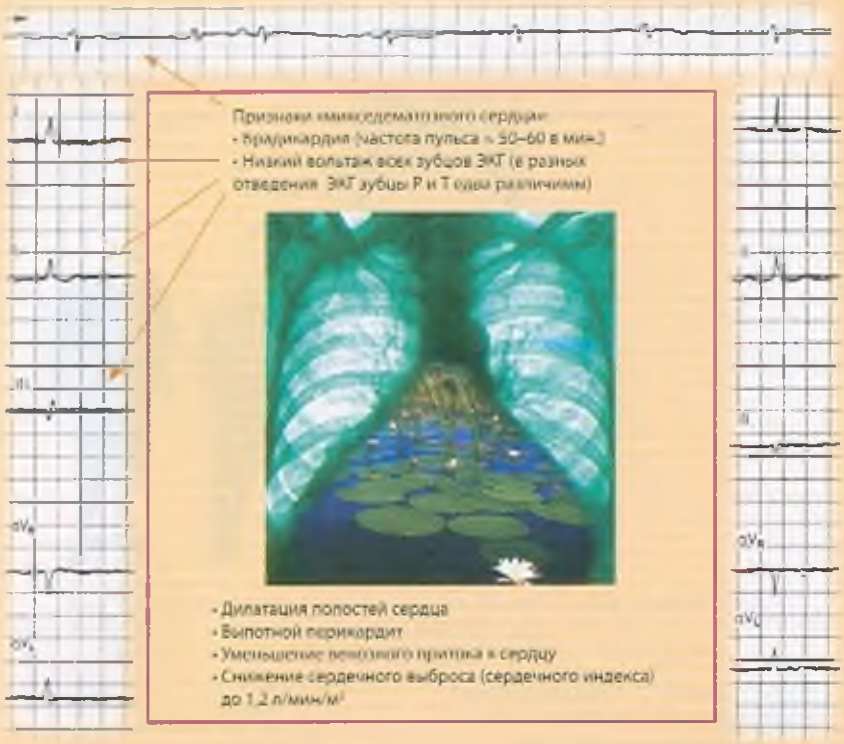
Б. Эндемический (греч. endemos — местный) **кретинизм** («истинный»)

Пациенты психолечебницы с зобами (восточная Швейцария; по M. Hirsch)

Причины развития:
- Дефицит йода в биосфере
- Поступление в организм струмогенных веществ (напр., тиоцианатов — содержатся в некоторых овощах)
- Повышенное содержание в биосфере некоторых микроэлементов: кобальта, молибдена, меди, цинка...
- Загрязненность окружающей среды гуминовыми соединениями
- Наследственные нарушения йодного обмена в эндемичных районах...!?!?

Основные проявления сходны со спорадическим кретинизмом
+ ЗОБ
+ Глухонемота
!! Лечение малоэффективно

«Микседематозное сердце»



*Наиболее убедительным доказательством связи изменений в сердце с микседемой является увеличение вольтажа комплекса QRS при лечении тиреоидином

Первичный гиперпаратиреоз

Первичный (син. железистый) **гиперпаратиреоз** — это форма эндокринопатии, патогенетическую основу которой составляет гиперфункция паращитовидных желез (избыточная продукция паратиреокринина), приводящая к нарушению **кальций-фосфорного гомеостаза** костной системы и организма в целом.

Норма (содержание в крови):
- **Кальций** (всего) 2,25–2,55 ммоль/л
- **Ca**$^{++}$ 1,03–1,27 ммоль/л (≈45% от всего кол-ва кальция)
- **Фосфор** 0,69–1,25 ммоль/л

Причины:
1. Доброкачественные аденомы одной паращитовидной железы(ПЩЖ)
2. Аденокарциномы ПЩЖ
3. Гиперплазия всех ПЩЖ (редко)

Кальциотонин (антигиперкальциемический и гипофосфатемический пептидный гормон; синтезируется С-клетками щитовидной железы) — **антагонист ПТК**

ПТК

Паратиреокринин (ПТК; син. паратгормон) — пептидный гормон; синтезируется в паращитовидной железе (в норме их 4).

Остеогенез

NB! При высоких концентрациях ПТК преобладает стимуляция остеолиза; при низких — стимуляция остеогенеза

Остеолиз

Пролиферация остеокластов
⇩
Синтез коллагеназы, кислой фосфатазы
⇩
Лизис минерализованного остеоида и кристаллов гидроксиапатита
⇩
Высвобождение Ca^{++} из костей

ПТК + Витамин Д3 ⇩ Повышение всасывания алиментарного кальция

Снижение реабсорбции фосфора

Остеокласт

Гиперкальциурия
Гиперфосфатурия
Полиурия

Гиперкальциемия

Остеогенез регулируется также цитокином — ядерным белковым фактором каппа Б

✓ Системный кальциноз (отложение солей кальция в почках, легких, миокарде, мышцах, коже, связках, хрящах, сухожилиях). Нефролитиаз.

✓ Системный остеопороз (наиболее уязвимы трубчатые кости, позвонки). Возможна генерализованная фиброзно-кистозная остеодистрофия (болезнь Реклингаузена). Повышенная ломкость костей.

✓ Язва желудка и двенадцатиперстной кишки, не поддающаяся лечению обычными препаратами.

✓ Острый гиперкальциемический криз (при уровне Ca в крови более 3,5 ммоль/л): резкая слабость (нарушение нервно мышечной проводимости), рвота, полиурия, жажда (дегидратации), спутанность сознания, симптомы острого живота; аритмии сердца.

Гипопаратиреозы

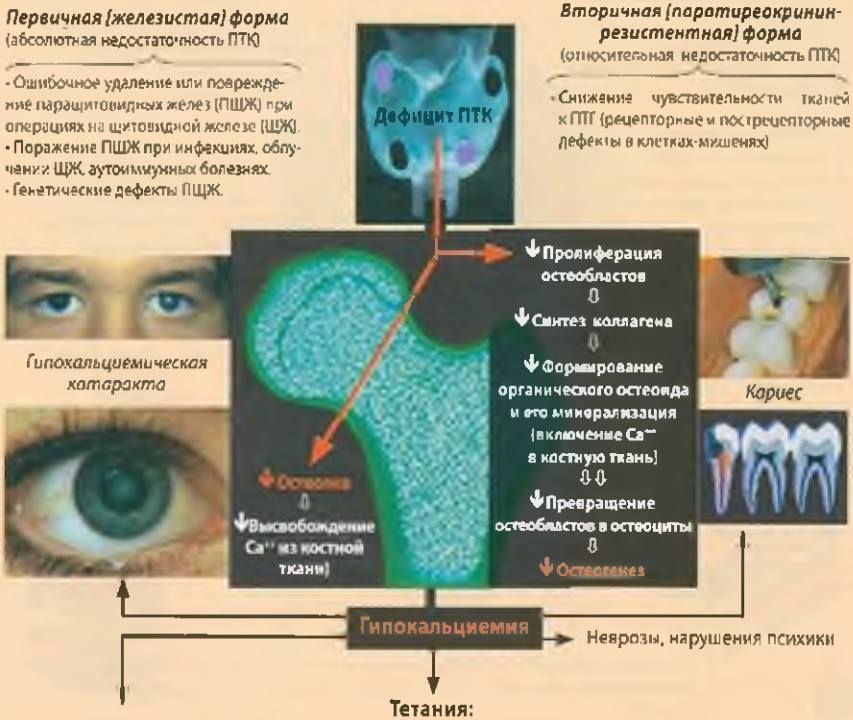
Гипопаратиреоз — форма эндокринопатии, патогенетическую основу которой составляет недостаточность эффектов гормона околощитовидных желез — паратиреокринина (ПТК), выражающаяся в развитии гипокальциемии, гиперфосфатемии, гипомагниемии. Наиболее характерный признак — повышение нервно-мышечной возбудимости, проявляющееся склонностью к тетаническим судорогам (тетании):

Первичная (железистая) форма
(абсолютная недостаточность ПТК)

- Ошибочное удаление или повреждение паращитовидных желез (ПЩЖ) при операциях на щитовидной железе (ЩЖ).
- Поражение ПЩЖ при инфекциях, облучении ЩЖ, аутоиммунных болезнях.
- Генетические дефекты ПЩЖ.

Вторичная (паратиреокринин-резистентная) форма
(относительная недостаточность ПТК)

- Снижение чувствительности тканей к ПТГ (рецепторные и пострецепторные дефекты в клетках-мишенях)



Тетания:

Приступу судорог обычно предшествует чувство онемения, ползания мурашек в области верхней губы, пальцев рук и ног. При этом: • перкуссия в месте выхода лицевого нерва кпереди от наружного слухового прохода вызывает сокращение мышц лба, верхнего века (симптом Хвостека); • перетягивание плеча жгутом приводит к характерному положению кисти — «рука акушера» (симптом Труссо). Затем развиваются болезненные тонические и клонические судороги отдельных групп мышц конечностей, лица, туловища. Возможно развитие ларингоспазма, пилороспазма, коронароспазма, болезненных спазмов кишечника, мочевого пузыря. Приступы тетании провоцируются различными раздражителями: болевыми, механическими, термическими; гипервентиляцией.

Существует зависимость между тяжестью тетании и степенью снижения Ca^{++} в крови.

Остеопороз

Остеопороз (от греч. osteon кость + poros пора + osis; син.: разряжение кости) — **типовая форма патологии костной системы, патогенетическую основу которой составляет снижение массы минерального компонента** (кальцифицированного матрикса) **костной ткани** («остеопения») **с нарушением ее «микроархитектуры»** (истончение и/или исчезновение трабекул), **обуславливающих повышенную ломкость костей и их предрасположенность к переломам** (при незначительных травмирующих воздействиях).

Механическая прочность кости зависит:
1) на 80–90% от массы минерального компонента;
2) на 10–20% от строения кости (анатомических особенностей и микроархитектуры губчатого вещества — костных трабекул (*лат. trabecula ossea*), состояния коллагенового матрикса и костного мозга.

Локализация наиболее частых переломов костей при остеопорозе

Частота переломов шейки бедренной кости в общей структуре травм достигает 5–7% от числа всех переломов. Наиболее часты такие переломы у лиц пожилого возраста (особенно у женщин). В США, например, количество переломов бедра достигает 250 тыс. в год (17–20% пострадавших погибают в течение года, чаще всего, в результате осложнений — пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии и др.).

Формы остеопороза

Первичный
- **А. Постменопаузный (I тип).**
- **Б. Сенильный (II тип)**

NB! Остеопороз — одна из основных медико-социальных проблем пожилых людей.
- **В. Идиопатический** («остеопороз молодых»)

Вторичный
- ✓ Гормональный (гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром Иценко–Кушинга, сахарный диабет)
- ✓ Ревматоидный.
- ✓ Гастроэнтеральный (синдром мальабсорбции).
- ✓ Гепатогенный.
- ✓ Ятрогенный (лечение глюкокортикоидами, калий-уретиками).

Локальный
Основные причины:
- ➢ Нарушения кровообращения.
- ➢ ⇩⇩ Нагрузка на конечность, ее длительная иммобилизация.
- ➢ Ожоги, отморожения.
- ➢ Невриты и т.д.

Системный
Основные причины:
- ➢ Повреждения крупных нервных стволов.
- ➢ Токсикоз.
- ➢ Несбалансированное питание (↓ кальция).
- ➢ Малоподвижный образ жизни…

Патогенез: ⇩ Эстрогены (антагонисты паратгормона, активаторы кальцитонина) ⇨ ⇧ Резорбтивное действие паратгормона и вит. $Д_3$ на костную ткань ⇨ Антирезорбтивный эффект кальцитонина ⇨ ⇩ Масса *trabecula ossea* ⇨ **Остеопороз** позвонков, костей таза … **у женщин 50–70 лет.**

«Костные» боли при остеопорозе:
- ✓ преходящие;
- ✓ мигрирующие;
- ✓ метеозависимые;
- ✓ усиливаются при физ. нагрузках и переутомлении.

Микроархитектура позвонка:
А. Норма
Б. Остеопороз
(различные методы исследования — [по E. Legrand, 2002])

Гипофизарная кахексия

Патогенетическую основу данной формы патологии составляет снижение или прекращение продукции гормонов аденогипофиза со вторично развивающейся гипофункцией гипофиззависимых периферических эндокринных желез.

Женщина (34 года) до заболевания

Она же в 42 года. Диагноз «болезнь Симмондса»

Болезнь Симмондса

Причины развития:

- Травмы основания черепа
- Опухоли, разрушающие аденогипофиз
- Кровоизлияния в аденогипофиз
- Тромбоз, эмболия сосудов аденогипофиза
- Инфекционно-токсические процессы (туберкулез, сифилис, менингит, грипп...)
- Тяжелое общее голодание...

Проявления:

• резкое прогрессирующее истощение организма; • преждевременное старение; • тяжелые общие обменно трофические расстройства (возможно развитие гипогликемической комы); • грубые поражения нервной системы; • декальцинация костей (остеопороз, боли);• снижение активности всех органов и систем организма

Болезнь Шихена (послеродовый гипопитуитаризм)

Причина развития:

нарушение портального кровоснабжения аденогипофиза (спазм сосудов!?) в условиях ***тяжелой кровопотери и коллапса при родах*** *с последующим его аутоиммунным поражением*

Проявления:

Вначале болезни — головные боли, обмороки, сноподобное помрачение сознания, агалактия, анорексия, полиурия.

Позже — грубые обменно-трофические расстройства (ломкость ногтей, выпадение волос, разрушение зубов...); признаки гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности; истощение организма.

Болезнь Шихена, протекающая с клинической картиной микседемы

Нервная анорексия (синдром Килина)

Травмирующие нервно-психические воздействия

Больная 18 лет

Гипофизарный гипогонадизм

Гипофизарный гипогонадизм — форма патологии, развивающаяся при дефиците гонадотропных (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего) гормонов гипофиза:

♂ Евнухоидизм

А. Ранние формы:

♀ Инфантилизм

Причины возникновения
⇩
повреждения гипоталамо-гипофизарной системы (родовая травма, кровоизлияния, инфекционно-токсические поражения на этапе внутриутробного развития или в раннем постнатальном периоде ...)

(по М.Б. Кролю)

Основные проявления:

- ✓ Недоразвитие первичных и вторичных половых признаков.
- ✓ Непропорциональное телосложение (относительно укороченное туловище, длинные конечности при высоком росте).
- ✓ Ожирение (часто).
- ✓ Поведенческие особенности (неустойчивость настроения, несамостоятельность, склонность к фантазированию, моторная неловкость, застенчивость...).

Б. Поздняя форма — ранний псевдоклимакс

Поражения гипоталамо-гипофизарной системы (опухоли — краниофарингиома, хромофобная аденома гипофиза, инфекционно-токсические процессы, нарушения мозгового кровообращения...)

Характерные черты лица евнуха: отсутствие оволосения, масса мелких морщинок, округлость лица, по которому трудно определить возраст больного, усталое равнодушное выражение, бледность, слабый птоз век, признаки сенильности

(по И. Мадьяру)

Проявления (признаки раннего старения):

- Инволюция вторичных половых признаков:
  ♂ — Половая импотенция.
  ♀ — Нарушения и прекращение менструаций.
- ☹ Обменные расстройства (ожирение или исхудание).
- ☹ Нарушения сердечно-сосудистой системы.
- ☹ Неврологические расстройства ...

Ожирение нейро-эндокринного типа

А. Гипоталамо-гипофизарное ожирение — это форма нейро-эндокринной патологии, возникающая вследствие дефицита гормонов аденогипофиза (β-липотропина, СТГ, ТТГ, АКТГ). Причины развития: вирусные поражения, интоксикации, травмы головного мозга, энцефалиты… (нередко — ??). Заболевание развивается чаще в возрасте 15–35 лет; прибавка в весе (20–30 и > кг) происходит быстро; ожирение чаще всего носит равномерный (диффузный) характер; возможно ожирение вертельного типа — стеатопигия (стеато — ↑греч. рудё — ягодица) — чрезмерное отложение жира в области ягодиц, бедер, грудных желез; и др.

Равномерный тип ожирения

Поясной (вертельный) тип ожирения

Ожирение сопровождается различными вегетативными и трофическими расстройствами, возможен сахарный диабет.

Б. Адипозо-генитальная дистрофия (болезнь Фрелиха) — это форма нейро-эндокринной патологии, возникающая вследствие дефицита гонадотропных гормонов и β-липотропина. Причины развития: энцефалиты, менингиты, травматические поражения черепа с кровоизлиянием в 3-й желудочек мозга, опухоли…

Клиника:
2 основных симптома: ***ожирение*** с преимущественным отложением жира в области нижней части живота, таза, верхней части бедер; и ***гипогенитализм***

Болезнь Фрелиха

Ожирение связано с нарушением мобилизации жира из жирового депо вследствие поражения трофических центров в гипоталамусе, а также с усилением функции инсулярного аппарата из-за развития толерантности к углеводам.

Неразвитые гениталии, крипторхизм (отсутствие в мошонке одного или обоих яичек вследствие задержки их перемещения из забрюшинного пространства)

Болезнь Фрелиха

Дефицит фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов характеризуется:
✓ В пубертатном периоде — задержкой полового развития.
✓ В зрелом возрасте: у мужчин — гипоплазией простаты, наружных половых органов; у женщин — нарушениями менструаций (дисменорея) или аменореей.

Нарушения синтеза и действия СТГ

Соматотропный гормон (СТГ):
- Усиливает синтез белка
- Активирует хондро- и остеогенез
- Оказывает жиромобилизующее действие
- Обладает контринсулиновой активностью

Гипофизарный гигантизм — это эндокринная «ранняя» форма патологии, выражающаяся в усиленном росте (выходящим за пределы высших норм для данного возраста, пола и национальности: как правило, для мужчин — более 200 см, для женщин — 190 см) вследствие гиперпродукции СТГ.

Кроме высокого роста, отмечается:
- ✓ увеличение размеров внутренних органов (спланхномегалия)
- ✓ снижение резистентности организма к инфекции (иммунодефицит)
- ✓ недостаточное развитие вторичных половых признаков
- ✓ задержка полового развития — гипогонадизм (не всегда!)

Гипофизарный нанизм (карликовым считается рост у мужчин — <130 см, у женщин — <120 см)

Патогенетическая основа:
- ✓ ↓ синтез СТГ или инсулиноподобного фактора роста 1 — ИФР-1 («соматомедин С» — посредник всех основных метаболических эффектов СТГ в постнатальном периоде)
- ✓ дефицит/дефект рецепторов к СТГ или к ИФР-1.

Причины развития:

А. Гигантизма
- Эозинофильная аденома гипофиза
- Инфекционно-токсические поражения головного мозга
- Черепно-мозговые травмы…

Б. Гипофизарной микросомии
- Мутации генов СТГ, ИФР-1 и рецепторов к ним
- Поражения аденогипофиза (опухоли: краниофарингиома, гамартома, саркома; родовая травма, разрыв ножки гипофиза, нарушение кровообращения, радио- или химиотерапия опухолей головы, аутоиммунное повреждение ацидофильных клеток гипофиза…)

Первые признаки задержки роста обнаруживаются у детей в возрасте 2–3 лет; пропорции тела ребенка при этом нормальные. Характерными являются: задержка дифференцировки и окостенения скелета, нарушение развития и смены зубов, задержка полового развития. Кожа у больных нежная, тонкая. Избыток массы тела характерен для синдрома Ларона (дефект рецепторов к гормону роста). Черты лица мелкие, нередко — выступающий лоб и «западающая» переносица. Возможна задержка умственного развития (психика отличается своеобразным эмоциональным инфантилизмом).

Многочисленные примеры свидетельствуют: сверхвысокий рост также как и гипофизарный нанизм могут быть вполне совместимы с социальной активностью, физической и интеллектуальной полноценностью индивида.

Акромегалия

Акромегалия — это поздняя, парциальная форма патологии аденогипофиза, обусловленная значительным увеличением продукции соматотропного гормона. Болезнь характеризуется непропорциональным увеличением и утолщением конечностей и костей черепа (следствие активации периостального роста костей), увеличением мягких тканей — мышц, соединительной ткани, кожи и внутренних органов (спланхномегалия).

Причина заболевания — ацидофильная (эозинофильная) аденома аденогипофиза.

До болезни

После болезни

Как правило, гиперсекреция СТГ сопровождается повышением или снижением функции щитовидной железы (↑↓ тиреотропного гормона) и половых желез (↑↓ гонадотропных гормонов)

У больных, страдающих акромегалией, повышается основной обмен, нарушается сердечная деятельность (проявления гипертиреоза); в 10–20% случаев развивается инсулинорезистентный сахарный диабет; возникает остеопороз, у женщин — нарушается менструальный цикл, у мужчин отмечается импотенция; нередко — головные боли ...

Кисть больной акромегалией

Акромегалия

На рентгенограмме больного акромегалией: сильно развитые кости лицевого черепа, изменено соотношение между лицевым и мозговым черепом, увеличены промежутки между зубами

Соматотропный гормон (СТГ):

- Белковый обмен:
  - Увеличивает (с участием инсулина и глюкокортикоидов) синтез белка, повышая проницаемость мембран для аминокислот и синтез РНК.
  - Снижает распад белка, подавляя активность некоторых протеаз.
- Углеводный обмен:
  - Активирует гликогенолиз (увеличивает продукцию глюкагона).
  - Стимулирует выработку инсулина, но тормозит поступление глюкозы в клетки.
  - Активирует инсулиназу.
- Жировой обмен:
  - Активирует мобилизацию жира из жирового депо.
  - Увеличивает липолиз и окисление жира (в присутствии глюкокортикоидов).

Гиперпролактинемия патологическая (стойкая, неадекватная)

Микропролактинома /чаще у женщин/ (магнитно-резонансная томография)

Регуляция продукции пролактина

гипоталамус

ДОФАМИН

тормозной медиатор нисходящих церебро-спинальных путей

пролактин-продуцирующая клетка гипофиза

дофаминергические рецепторы

активность аденилатциклазы

цАМФ

активность транспортных кальциевых каналов

уменьшение

внутриклеточное содержание кальция

активность гена синтеза пролактина

пролактин

эффекты

Макропролактинома /чаще у мужчин/ (тепловизионная диагностика)

Вазоинтестинальный полипептид (ВИП) и его предшественник *пептид-гистидин-метионин*

Ингибирование синтеза рецепторов

Эстрогены

Тиролиберин

Гонадолиберин

Увеличение продукции пролактина возможно в условиях стресса, при физических нагрузках, снижения уровня сахара в крови

ГП — *самостоятельное заболевание* (синдром Киари Фроммеля)

Причины:

- Аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы)
- Идиопатические нарушения гипоталамуса (↓дофамина !?)
- Пролактинпродуцирующие внегипофизарные опухоли

↓

Аменорея с персистирующей лактацией

↑

ГП — *симптом других заболеваний:*

- Эстрогенпродуцирующих опухолей
- ВИПом
- Неврозов
- Цирроза печени и т.д.

Формы гиперпролактинемии (ГП)

Проявления гиперпролактинемии (у женщин):

- Гипогонадизм — нарушения овариально-менструального цикла, бесплодие

Пролактинома ⇨ ГП ⇨ ↑Дофамин ⇨ ↓Гонадотропин рилизинг – фактора ⇨ ↓ЛГТГ ⇨ Гипогонадизм

Патологическая гиперпролактинемия — одна из основных причин бесплодия женщин!!!

- Галакторея (персистирующая лактация) — постоянное выделение молокоподобной жидкости из молочных желез
- Фиброзно-кистозная мастопатия (от греч. mastos — грудь)
- Общее или регионарное ожирение (нередко!)
- Гирсутизм (невыраженный)
- Головные боли, снижение зрения (обусловлены растущей пролактиномой)

Мадонна Литта Леонардо да Винчи

Болезнь (синдром) Иценко–Кушинга

Нарушения в гипоталамо гипофизарной системе → ↑ АКТГ → вторичный гиперкортицизм: **болезнь Иценко–Кушинга**

Кортикостерома → первичный гиперкортицизм: **синдром Иценко-Кушинга**

Проявления

Плеторическое ожирение у больных детей (здесь — мальчик)

Матронизм (отложение жира на лице)

Гинекомастия (у юноши)

***Striae** (стрии) — атрофические полосы растяжения, через которые просвечивают сосуды*

Гипертензия (систолическо-диастолическая): стойкая, выраженная ⇨ вторичные нарушения (часто!)

Электролитно-стероидная кардиопатия

Туберкулез легких

Остеопороз (распад белковой матрицы и декальцинация костей позвоночника, ребер)

Иммунодефицит: склонность к инфекционным болезням, множественные фурункулы, карбункулы, угри

Стероидный сахарный диабет

Диспластическое ожирение «по верхнему типу», (непропорциональное телосложение, худые конечности)

Гипертрихоз

Диабетическая стопа

У лиц женского пола — **вирилизация**: гипоплазия матки и яичников, дисменорея, аменорея, гипертрихоз, низкий грубый голос

У лиц мужского пола — **демаскулинизация**: гипоплазия яичек, снижение либидо и потенции, уменьшение полового члена

Кортико-генитальный синдром

Кортико-генитальный синдром — форма эндокринопатии, патогенетическую основу которой составляют нарушения гормоногенеза в коре надпочечников, приводящие к гиперпродукции стероидов с андрогенным действием

Схема биосинтеза кортикостероидов

Холестерин → Прегненолон → 17 α гидрокси → 11-дезоксикортизол → Кортизол → Кортизон

Прегненолон → 11 Дезокси-кортикостерон → 11-β-гидроксилаза → Кортикостерон → Альдостерон

17 α гидрокси → Этиохоланолон; Андростерон; Андростендион → Эстрон; Тестостерон → Эстрон; Эстрадиол

А. Врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников

Вирилизм с гипотензией (сольтеряющая форма): ↓21-гидроксилаза → ↓альдостерон → ↑Na-урия → ↓АД

Простая вирильная форма

Вирилизм с гипертензией (гипертензивная форма): ↓11-β-гидроксилаза → ↑11-дезоксикортикостерон → ↓Na урия → ↑АД

Ложное раннее половое созревание

Женский псевдогермафродитизм

Дефицит 21 гидроксилазы → ↓глюкокортикоидов → ↑АКТГ → ↑андрогены

Основные проявления связаны с анаболическим действием андрогенов:

✓ *У девочек — прогрессирующая вирилизация (лат. virilis — мужской): омужествление лиц женского пола*

✓ *У мальчиков — маскулинизация (лат. masculinus — мужской). Сперматогенез отсутствует.*

Наружные половые органы девочки с женским гермафродитизмом (увеличенный клитор)

Б. Андростерома

✓ Низкорослость (рост, ускоренный в начале болезни, прекращается преждевременно к пубертатному периоду).

✓ Непропорциональное телосложение (сильно развитая мускулатура, короткие толстые нижние конечности).

✓ Развитие гонад отстает от преждевременного развития наружных половых органов.

✓ Часто — артериальная гипертензия с гипертрофией миокарда

✓ проявляется, в основном, у женщин: дисменорея, гипоплазия матки, ↑АД, гирсутизм, гипергликемия, изменения поведения

« Больная 56 лет
Больная 40 лет »

Гиперальдостеронизм (гиперминералокортицизм)

Гиперальдостеронизм *— собирательное понятие, обозначающее полиэтиологичный, патогенетически неоднородный, саногенетически неоднозначный обменно-эндокринный синдром, проявляющийся повышением эффектов альдостерона и других минералокортикоидов.*

А. Первичный гиперальдостеронизм

(«самостоятельная форма патологии»)

Причины развития:

- альдостеронпродуцирующая аденома коры надпочечников альдостерома (**синдром Конна**)
- аденокарцинома, исходящая из клубочковой зоны коры надпочечников
- двусторонняя гиперплазия коры надпочечников («идиопатический альдостеронизм»)
- эктопическая альдостеронпродуцирующая опухоль

Б. Вторичный гиперальдостеронизм

(«симптоматический»)

Патогенная форма

(вызывает нарушения жизнедеятельности организма)

1. ⇧Продукция альдостерона при:
   - стенозе почечной артерии
   - злокачественной гипертензии
   - сердечной недостаточности
   - болезни Иценко-Кушинга
   - синдроме Барттера…
2. ⇧Метаболизация альдостерона при тяжелых заболеваниях печени
3. ⇩Чувствительность тканей-мишеней к альдостерону (генетическое нарушение экспрессии b-изоформы минералокортикоидного рецептора, обеспечивающего механизм «отрицательной обратной связи», т.е. уменьшение продукции альдостерона при гипернатриемии)

Саногенная форма

(обеспечивает восстановление нарушенного водно-солевого гомеостаза)

Причины развития:

1. Гиповолемия при
   - выраженной кровопотере
   - интенсивном потоотделении
   - полиурии
2. Злоупотребление слабительными и диуретическими средствами («ятрогенный гиперальдостеронизм»)

«Нервно-мышечный синдром»

- мышечная слабость
- перемежающиеся параличи, парезы глазодвигательных мышц и век, локальные судороги (м.б. тетания)
- парестезии

↑↑↑ Продукция альдостерона

«Гипертензивный синдром»

- стойкая артериальная диастолическая гипертензия

«Гипокалиемический сахарный диабет»

(гипоинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе)

Увеличение ОЦК

⇩

Подавление секреции ренина

«Почечный синдром»:

полиурия, полидипсия, никтурия, гипостенурия (обусловлен развитием калийпенической нефропатии — гидропеническая вакуолизация дистальных канальцев почек)

ЭКГ при гипокалиемии:

↑ Интервал Q–T;

Отрицательный зубец T,

↑ Зубец U

Скрининг-тесты:

I. ↓ Концентрация калия в крови (норма — 4,0–5,5 ммоль/л)

II. ↑ Содержание альдостерона в моче (норма — 1,0–4,0 мкг/сут)

Феохромацитома

***Феохромацитома** — гормонально-активная опухоль из мозгового слоя надпочечников или из экстраадреналовой **хромафинной ткани**.*

Формы заболевания

Нормальный зрачок

Адреналин

Норадреналин

Мидриаз (расширенный зрачок)

«Пароксизмальная» характеризуется приступами артериальной гипертензии — **кризами** (на фоне нормального АД), провоцируемыми стрессорными воздействиями, физическими нагрузками, одновременным приемом большого количества пищи

- *Резкое повышение АД сист. (нередко до 250–300 мм рт. ст.) при гиперпродукции адреналина*
- *Систало-диастолическая гипертензия — при гиперпродукции норадреналина*

Проявления приступа

- ✓ Резкая головная боль
- ✓ Головокружение
- ✓ Бледность кожных покровов
- ✓ Акроцианоз
- ✓ Парестезии
- ✓ Гипертермия (↑t° тела до 40° и выше)

- ✓ Нейропсихическое возбуждение, чувство страха
- ✓ Тахикардия (м.б. — брадикардия)
- ✓ Боли в области сердца
- ✓ Локомоторные расстройства (крупная дрожь во всем теле, эпилептиформные судороги, преходящие и стойкие парезы)
- ✓ Мидриаз
- ✓ Гипергликемия, глюкозурия

Приступ (продолжительность от неск. мин до неск. часов) может осложниться кровоизлиянием в сетчатку, геморрагическим или ишемическим инсультом.

Приступ может закончиться **летально** из-за развития коллапса, недостаточности левого желудочка сердца, отека легких!

«Стабильная» характеризуется **стойкой гипертензией** в связи с постоянной гиперпродукцией катехоламинов

Проявления

(по сравнению с пароксизмальной формой — более тяжелые поражения сердечно-сосудистой системы):

- Миокардиодистрофия
- Раннее развитие атеросклероза с поражением коронарных сосудов

Могут развиться:

- Сахарный диабет (длительный гликогенолиз, ингибирующее влияние адреналина на β-клетки)
- Синдром Иценко–Кушинга (стимуляция адреналином синтеза АКТГ)
- Прогрессирующие расстройства зрения, слуха, ослабление памяти.

Феохромацитома

(компьютерная томограмма на уровне XI грудного позвонка)

📖 Эффекты норадреналина:

- ↑ АД сист. и диаст.
- ↑ Коронарный кровоток
- Брадикардия — реакция на ↑ АД

📖 Эффекты адреналина:

- Активация ЦНС и сердечной деятельности.
- Спазм сосудов кожи, почек.
- Повышение систолического АД.
- Расширение сосудов миокарда, скелетных мышц, гладких мышц бронхиол и ЖКТ.
- Снижение диастолического АД.
- Гипергликемия; повышение основного обмена.

Надпочечниковая недостаточность

Недостаточность кортикостероидов (гипокортицизм)

- Острая форма
- Хроническая форма (болезнь Аддисона)
  - Первичная («железистая»)
  - Вторичная «Гипоталамо гипофизарная» (↓ синтез АКТГ)
- Скрытая форма («скрытый аддисонизм»)

1. Кровоизлияния в надпочечники (синдром Уотерхауса—Фридериксена): родовая травма — наложение щипцов, трудные роды, асфиксия новорожденного; токсикоз беременности, молниеносная пурпура; менингококковая септицемия, гемофилия…
2. Тромбоз сосудов надпоч.
3. Синдром «отмены» (при удалении гормонально-активной опухоли надпочечника, т.к. другой надпочечник может быть атрофированным из-за ↓ синтеза АКТГ)

1. Общие тяжелые заболевания
2. Хронический стресс
3. Нарушение транспортной связи гормонов

← Болезнь Аддисона →

Поражение надпочечников:
- Туберкулезное
- Аутоиммунное
- Опухолевое
- Токсикоинфекционное
- Генетически детерминированное

Проявления:
- ↓↓АД (сосудистый коллапс — часто!)
- Резкое обезвоживание организма
- Грубые диспептические расстройства
- Тяжелые нарушения нервной системы
- Выраженная гипогликемия (м.б. кома)
- Гипотермия

Проявления «скрытого аддисонизма»:
- Быстрая физическая утомляемость
- Тенденция к гипогликемическим реакциям
- Наклонность к гипотензивным реакциям (обмороки — часто!)

Болезнь Аддисона *(проявления, патогенез)*:

• *Мышечная слабость/гиподинамия*: энергодефицит (↓запас гликогена в печени и мышцах, гипогликемия); нарушение кровоснабжения мышц — перераспределения кровотока при физической нагрузке из-за выпадения пермиссивного действия кортикостероидов по отношению к катехоламинам; расстройства обмена электролитов — гипонатриемия, гиперкалиемия; атрофия мышечной ткани из-за снижения белково-анаболического действия кортикостероидов.

• *Артериальная гипотензия*: снижение чувствительности сосудов к вазоконстрикторным воздействиям; гиповолемия из-за развития рвоты, диареи.

• *Диспептические расстройства*: боли в животе, поносы, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, обезвоживание организма, распад мышечной ткани, нарушения пищеварения.

• *Похудание*.

• *Нервно-психические расстройства*: депрессия или повышенная нервная возбудимость.

• *Пигментация кожи и слизистых оболочек*: отложение меланина *(АКТГ — структурный аналог меланостимулирующего гормона)*

• Импотенция, аменорея и др.

Гермафродитизм

Гермафродитизм (син.: бисексуальность, двуполость, интерсексуальность) — это, как правило, наследственная форма патологии, характеризующаяся наличием у одного и того же индивидуума признаков обоих полов.

Виды нарушения формирования гонад

1. Агенезия гонад (полное отсутствие или недоразвитие половых желез)

Псевдо-гермафродитизм (наличие признаков противоположных гонадальному полу индивидуума). Включает все формы тестикулярной и экстрагенитальной (надпочечниковой, лекарственной и др.) врожденной патологии полового развития

(фото по R. Witkowski с соавт.)

2. Наличие герминативных структур обоих полов

Истинный (гонадальный) гермафродитизм

Очень редкое заболевание!

Признаки, определяющие пол человека:

1. Набор половых хромосом.
2. Наличие генеративных элементов гонад (семенников, фолликулов).
3. Содержание (спектр) в организме половых гормонов.
4. Вторичные половые признаки (телосложение, развитость молочных желез, тип оволосения, тембр голоса).
5. Внутренние и наружные половые органы.
6. Психосексуальная направленность.

Несоответствие у субъекта какого-либо одного из указанных признаков остальным (особенно двуполое строение половых органов) позволяет относить его к группе гермафродитов (интерсексуалов).

Интактный петух

Кастрированный петух

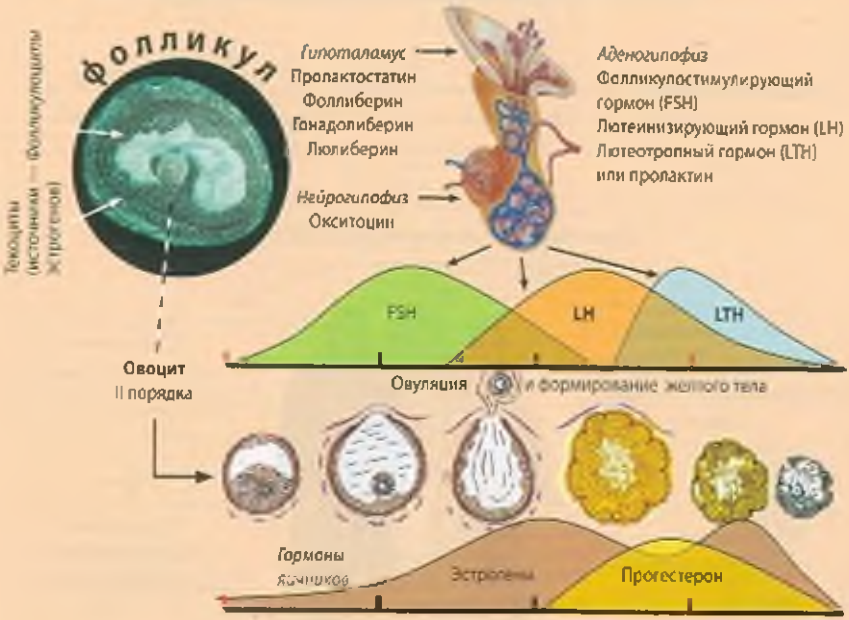
Кастрированный петух с пересаженным яичником

Интактная курица

Кастрированная курица

Кастрированная курица с пересаженным семенником

Гормональная регуляция Cyclus Menstrualis



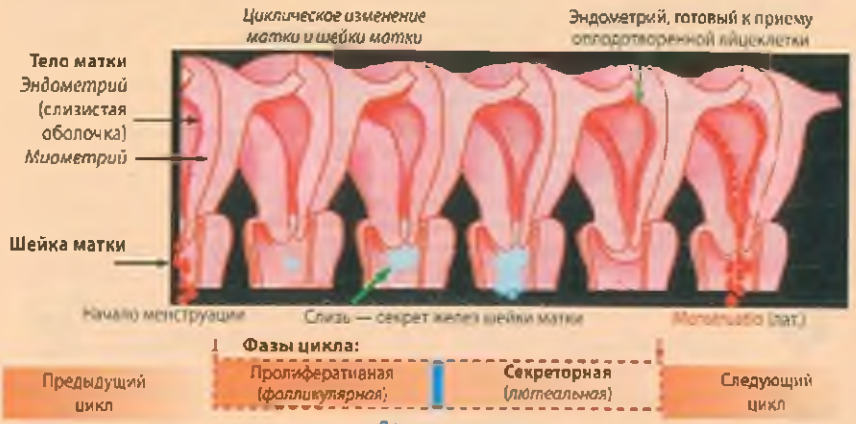
Основные эффекты эстрогенов:

I. Действие на производные мюллеровской трубки: матку, яйцеводы и влагалище:

⇧ высоты эпителия и утолщение мускулатуры яйцеводов; ⇧ ритмических сокращений мускулатуры трубы во время овуляции; гипертрофия эндометрия и миометрия; ⇧ моторики матки; метаболические изменения, в т.ч. появление щелочной фосфатазы,имеющей важное значение для синтеза протеина и гликогена; превращение цилиндрического эпителия шейки матки в многослойный эпителий; ⇧ секреторной функции трубчатых желез шейки матки, циклическое изменение влагалищного эпителия, накопление в нем гликогена…

II. Влияние на наружные половые органы: гипертрофия больших и малых срамных губ, увеличение клитора, усиление секреции бартолиниевых желез…

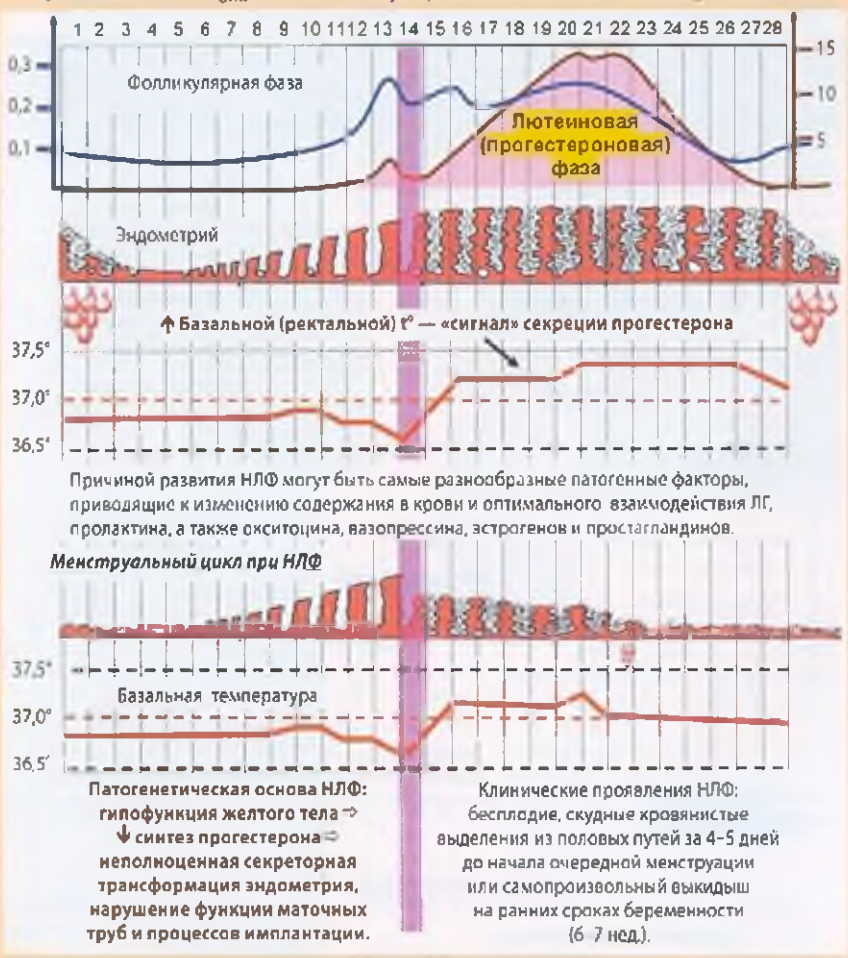
III. Воздействие на формирование вторичных половых признаков.



Основные эффекты прогестерона: ⇩ сократительной способности матки и яйцеводов (защита матки от действия окситоцина); изменения эндометрия, характерные для секреторной стадии, в том числе — истончение всего эпителия, отторжение поверхностного слоя эпителия; содействие (совместно с эстрогеном) развитию молочной железы.

Женское бесплодие; недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) меструального цикла — одна из основных причин женского бесплодия (≈25% «эндокринных» форм бесплодия).



Диагностические критерии недостаточности лютеиновой фазы:

1. Укорочение второй (гипертермической) фазы цикла до 3–4 дней вместо 11–12 дней при нормальном овуляторном цикле.
2. Снижение концентрации прогестерона в крови (или прегнандона в моче) по сравнению с овуляторным менструальным циклом.
3. Отсутствие признаков секреторной трансформации при гистологическом исследовании соскоба эндометрия.

Женское «эндокринное» бесплодие

«Бесплодие» — неспособность половозрелого организма к зачатию

(по определению ВОЗ бесплодным считается такой брак, при котором беременность не наступает в течение 1 года при систематической половой жизни без контрацепции).

«Эндокринное» бесплодие обусловлено нарушением функции яичников.

Нарушения генеративной функции яичников характеризуются:

а) дисменореей (расстройством менструального цикла: его фолликулиновой и/или лютеиновой фазы) или аменореей;

б) отсутствием овуляции с наличием гипо- или гиперэстрогении.

Аменорея — отсутствие менструаций у женщин половозрелового возраста: а) первичная /у женщин старше 17 (16) лет при наличии у них признаков полового созревания и отсутствии в анамнезе хотя бы одной менструации/; б) вторичная /аменорея в течение более 3 мес и наличие в анамнезе нормальных менструаций/.

Основные формы аменореи и причины ее развития

«Алиментарная»

избыточность/недостаточность жира — источника стероидных гормонов

[illegible] — [illegible]

«Кортикальная»

Психотравмирующие воздействия

Нервная анорексия

Опухоли, инфекция

«Гипоталамическая»

Нарушения продукции (часто дефициты) гонадотропных рилизинг-факторов (ГРФ)

«Гипофизарная»

Аденомы, воспаление, некроз, травмы ... гипофиза

«Овариальная»

Кастрация

Овариальная дисгенезия/агенезия

Резистентность яичников к ФСГ, ЛГ

Аутоиммунное поражение, опухоли, поликистоз яичников (синдром Штейн-Левенталя)

«Постовариальная»

Аплазия матки, шейки матки

Атрезия (atresia cervicis uteri)

Рубцевание, стенозирование, аплазия, атрезия влагалища

«Экстраовариальная»

Микседема/Гипотиреоз

Дисфункция коры надпочечников

«Печеночная»

↑↓: связь гормонов с транспортными белками, метаболизация гормонов, их выведение с желчью

Синдром Stein–Leventhale:

- ✓ Аменорея
- ✓ Гирсутизм, акне
- ✓ Ожирение
- ✓ ⇧ в крови LH и/или андрогенов
- ✓ Гистологически или эхографически выявленный поликистоз яичников

Патогенетическая основа синдрома: **Прекращение развития фолликулов яичника** ⇨ хроническая ановуляция, манифестирующаяся нарушением менструального цикла типа спаниоменореи (удлинение циклов до 35 дней и более) или **аменореей** ⇨ **бесплодие**.

Диагностику женского «эндокринного» бесплодия начинают после исключения иммунологического и трубного бесплодия, а также мужского бесплодия.

Женское бесплодие; ановуляция

Ановуляция (отсутствие овуляции) — одна из частых причин женского бесплодия. Без овуляции не может быть оплодотворения. *«Если учесть, как много факторов противодействует оплодотворению, то может показаться удивительным, что оно вообще происходит»* (К. Вилли).

Виды ановуляции (А):

Церебропитуитарная А.

Первичная дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы (при нормальном содержании пролактина и андрогенов) → длительная атрезия или персистенция фолликулов. Характерны дисфункциональные маточные кровотечения олиго-, опсо- или аменорея.

Гипоталамическая А.

Нарушения циклической продукции рилизинг — гормонов и, соответственно, ФСГ и ЛГ → кратковременная атрезия фолликулов. Характерны ановуляторные (однофазные), нормальные по своей длительности, циклы и «ановуляторные менструации» (менструальноподобные кровотечения).

Имплантация оплодотворенной яйцеклетки

Овариальная А.

А. Кистоз яичника → затруднение разрыва фолликулов из-за утолщения их белковой оболочки. Характерны боли, связанные с напряжением фолликулов.

Б. Ареактивность яичников (обычно гипоплазированных) к гонадотропным гормонам → нарушение созревания фолликулов → недоразвитие вторичных половых признаков, «евнухоидизм».

Первичная гиперпролактинемическая А.

Гиперпродукция пролактина → ↓ циклическая продукция ФСГ и ЛГ → стойкая ановуляция. Характерны редкие менструации (олиго- и опсоменорея).

Вторичная гиперпролактинемическая А.

Прямая связь между продукцией пролактина и ТТГ предопределяет возможность развития вторичной гиперпролактинемии при разных формах патологии щитовидной железы: гипотиреозе, диффузном тиреотоксическом зобе…

Гиперандрогенная А.

Гиперфункция коры надпочечников → ↑ андрогены → подавление функции яичников по типу предпубертатной кастрации.

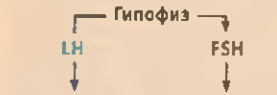
Гипофизарная А.

А. «Эозинофильная гиперфункция» (напр., при гигантизме) → ↑ лютеинизирующий гормон → лютеинизация несозревших фолликулов.

Б. «Базофильная гиперфункция» (напр., при болезни Иценко-Кушинга) → ↑ фолликулостимулирующий гормон → задержка менструального цикла в пролиферативной фазе.

Мужское бесплодие (общие сведения)

Статистика ВОЗ: 1. Бесплодной является каждая десятая супружеская пара.
2. Эпидемиология бесплодного брака:
Мужское бесплодие ~45%
Женское бесплодие ~40%; «Сочетанное (♀+♂)» бесплодие ~15%



СПЕРМАТОГЕНЕЗ происходит внутри извитых семенных канальцев (составляют ~90% объема яичка полового зрелого мужчины). На их внутренней стенке располагаются сперматогонии (предшественники сперматозоидов) и трофические клетки Сертоли. В ходе дифференцировки сперматиды превращаются в сперматозоиды. В последней фазе развития сперматозоиды примыкают к клеткам Сертоли, получая от них питание до полного созревания. Зрелые сперматозоиды попадают в просвет канальца яичка и, далее, в придаток, где происходит их накопление и выведение из организма во время семяизвержения (эякуляции).

Основные причины мужского бесплодия

- ✓ Азооспермия
- ✓ Патоспермия (патологические изменения структуры и свойств сперматозоидов).
- ✓ Эректильная дисфункция
- ✓ Эякуляторная дисфункция (ретроградная эякуляция или отсутствие эякуляции).
- ✓ Варикоцеле (расширение вен семенного канатика).

Формы мужского бесплодия

I. «Секреторное» бесплодие:

1. Первичная недостаточность тестикул: врожденное или приобретенное поражение (травма, воспаление, инфекция: гонорея, хламидоз, трихомониоз и др.) яичек.
2. Вторичная недостаточность яичек:
   а. центрогенная (поражения ЦНС);
   б. эндокринная (первичные эндокринопатии, кроме яичек);
   в. дискорреляционная (нарушения функции печени и других органов).

При этой форме яички (извитые канальцы) не продуцируют необходимое для оплодотворения яйцеклетки количество зрелых сперматозоидов, или производят малоподвижные, патологически измененные сперматозоиды.

II. «Экскреторное» (обтурационное) бесплодие

Основные причины: воспалительные заболевания придатков, семявыводящих путей, яичек, предстательной железы, семенных пузырьков, травмы половых органов и мочеиспускательного канала, оперативные вмешательства по поводу паховой грыжи, водянки семенного канатика или яичка, приводящие к затруднению продвижению спермы.

III. «Иммуногенное» бесплодие

IV. «Смешанное» бесплодие (комбинации разных видов бесплодия)

V. «Идиопатическое» бесплодие (причины ???)

Обструктивная форма («экскреторное» бесплодие): размеры яичек — N, уровень половых гормонов — N, клинические признаки патологии придатков и семявыносящих протоков.

Необструктивная форма («секреторное» бесплодие): изменения содержания половых гормонов, клинические признаки гипогонадизма.

АЗООСПЕРМИЯ
(отсутствие сперматозоидов в эякуляте)

Импотенции (эректильная дисфункция)

***Импотенция** (лат. impotentia — бессилие) — полиэтиологическое расстройство, характеризующееся неспособностью мужчины совершить половой акт ни при каких обстоятельствах.*

***Эректильная дисфункция** — один из вариантов импотенции, обусловленный нарушением эрекции (лат. erectum — выпрямлять, поднимать) /эрекция может не появляться, быстро пропадать или быть некачественной/*

Мужской половой член состоит из двух пещеристых и одного губчатого тел. Пещеристые тела напоминают по форме веретено и располагаются рядом друг с другом, а губчатое тело, которое переходит в головку полового члена, находится под ними. Тела полового члена не связаны между собой кровеносными сосудами. Каждое тело имеет свою артерию, по которой к нему доставляется кровь, и свои вены, по которым эта кровь из него оттекает. Тела полового члена по своему строению напоминают губку.

При сексуальном возбуждении мужчины в половом члене происходит следующее. Артерии, приносящие кровь к пещеристым и губчатому телам, расширяются, а вены, по которым кровь оттекает, резко сужаются. В результате в телах полового члена (в их лакунах), скапливается значительное количество крови, каждая лакуна напрягается, и возникает эрекция. Такое состояние сосудов сохраняется на протяжении всей эрекции.

В это время все ткани полового члена, за исключением кожи, не получают необходимого им кровоснабжения и находятся в состоянии ишемии.

Формы эректильной дисфункции (по этиологии)

«Неврологическая»
Органические заболевания нервной системы, травмы головного и спинного мозга, эпилепсия, болезнь Паркинсона…

«Психогенная»
Депрессия, хронический стресс (психическая усталость); недовольство собой, партнершей, ситуацией; несоответствие сексуальных привычек и требований партнеров; нозофобии (в т.ч. СПИДофобия).

«Медикаментозная»
Гормональные препараты, блокирующие действие мужских половых гормонов (т.наз. антиандрогены); препараты женских половых гормонов. Психотропные средства. α- и β-симпатолитики….

«Эндокринная»
- Гипогонадизм (дефицит тестостерона)
- Гиперпролактинемия (пролактинома)

«Урогенитальная»
- Склерозирование кавернозных тел (травмы полового члена, приапизм — болезненная длительно не проходящая и не связанная с сексуальным возбуждением эрекция, частое практикование затянутых половых актов).
- Хронический простатит.
- Травмы органов малого таза, промежности…

«Сосудистая»
- **Недостаточность артериального кровоснабжения полового члена (50–80% всех органических дисфункций)** (эрекция замедленная, некачественная — половой член часто находится в неком промежуточном положении между спокойным состоянием и возбуждением).
- Чрезмерный сброс крови по венам полового члена (при нарушении венозного блока возбуждение полового члена наступает быстро, эрекция бывает достаточной, но быстро проходящей, не позволяя завершить, а иногда даже и начать половой акт).

Эти нарушения могут развиваться при гипертонической болезни, сахарном диабете, эндартериитах, атеросклерозе, варикозном расширении вен.

Эякуляторная дисфункция

***Эякуляция** (ejaculatio; син. «семяизвержение») — выделение семенной жидкости из мочеиспускательного канала при завершении полового акта (или заменяющих его формах половой активности); является необходимым условием фертильности всех млекопитающих. У человека эякуляция, в большинстве случаев, не связана со стремлением к продолжению рода, а является частью сексуальных межличностных отношений.*
***Эякуляторная дисфункция** (~40% всех форм сексуальных дисфункций) может приводить к индивидуальным и межличностным проблемам психологического характера, а также, нередко, к **бесплодию**.*

Эякуляция обеспечивается «упорядоченным каскадом» рефлексов симпатической, парасимпатической и соматической нервной системы (НС). Различают 2 фазы эякуляции:
- 1-я фаза (регулируется симпатической НС) — волнообразные сокращения семенных пузырьков, простаты и ампул семявыносящих протоков с одновременным спазмом сфинктера мочевого пузыря (предотвращение ретроградной эякуляции);
- 2-я фаза (обеспечивается соматической и парасимпатической НС) — сокращение седалищно-пещеристых и луковично-губчатых мышц, а также волнообразное сокращение мышц уретры.

Основные формы нарушения эякуляции:
1. **Anejaculacio** (анэякуляторный синдром)
2. **Ejaculacio tarda** (эякуляция запаздывающая)
3. **Ejaculacio praecox** (эякуляция преждевременная)

Семенной бугорок (colliculus seminalis) — основная рецепторная зона афферентного звена эякуляторного рефлекса.

При снижении чувствительности семенного бугорка (при травмах, атрофии) могут возникать **ejaculatio tarda** или **анэякуляторный синдром**

Ejaculatio praecox
(эякуляция в условиях минимальной сексуальной стимуляции)

Причины. 1. *Нейрогенные расстройства:*
✓ повышенная возбудимость «спинального эякуляторного центра»;
✓ восходящая (к «спинальному центру») патологическая афферентация (ПА) с половых органов (при везикулитах, колликулитах, простатитах, уретритах, фимозе);
✓ нисходящая ПА из вышележащих отделов НС (при этом эякуляция сопровождается эмоциональными и/или вегетативными нарушениями)
2. *Гиперпролактинемия* ⇒ **андрогенорезистентность нейронов на всех уровнях регуляции половой функции ⇒ ↓ чувствительность к «обычным» половым стимулам ⇒ ejaculatio praecox**

Ретроградная эякуляция — выброс спермы в мочевой пузырь вследствие атонии сфинктера мочевого пузыря. Оргазм при этом сохраняется, однако, мужчина становится бесплодным. Самая частая причина — операции в области шейки мочевого пузыря: трансуретральная резекция простаты (ТУРП) или открытая аденомэктомия.

Аденома простаты («доброкачественная гиперплазия предстательной железы») — самое распространенное урологическое заболевание.

Мужское бесплодие, варикоцеле

Варикоцеле (varicocele, лат. varix — расширение вены, + греч. kele — выбухание) — варикозное расширение и удлинение вен семенного канатика и яичка является одной из основных причин мужского бесплодия, обнаруживается **у ~40% бесплодных мужчин!**

Варикоцеле — это экогенетическое заболевание (обычно развивается в период полового созревания), характеризующееся нарушением оттока крови по яичниковым венам вследствие, как правило, недостаточности их клапанного аппарата. Факторы, способствующие развитию варикоцеле: нарушение оттока крови по почечным венам, варикозное расширение вен нижних конечностей, хронические запоры, поднятие тяжестей, напряжение мышц брюшного пресса…

В условиях развития варикоцеле повышение гемодинамического давления в яичниковых венах приводит к снижению тонуса лозовидного сплетения семенного канатика (plexus venosus pampiformis) и постепенному формированию разветвленной венозной сети вокруг яичка.

/Как правило, развивается левостороннее варикоцеле (двустороннее — редко, правостороннее — казуистика), что объясняется анатомическими особенностями левой и правой вен яичка/

Варикоцеле | Контрастная рентгенодиагностика варикоцеле | Операции (их десятки вариантов) — основной метод лечения больных варикоцеле

Варикозные вены яичка

Варикоцеле может проявляться в виде болевых ощущений в области яичка (боли, как правило, слабовыраженные, распирающего или тянущего характера), отека и атрофии яичка.

Нарушение сперматогенеза — патогенетическая основа бесплодия при варикоцеле:

1. Образовавшееся из венозных сосудов «одеяло» нарушает теплообмен (↓ теплоотдачу) яичка, что приводит к прекращению сперматогенеза, который возможен лишь при $t = 32,5 - 34,5^{\circ}C$
2. Нарушение гистогематического барьера (его основной компонент — клетки Сертоли) при варикоцеле (нередко!) ведет к срыву естественной толерантности и развитию аутоиммунного поражения яичка.

1 — клетки Сертоли
2 — сперматоциты
3 — сперматозоиды (видны жгутики)

Электронограмма поперечного среза семявыносящего канальца

«Совместная» изоиммунная форма бесплодия

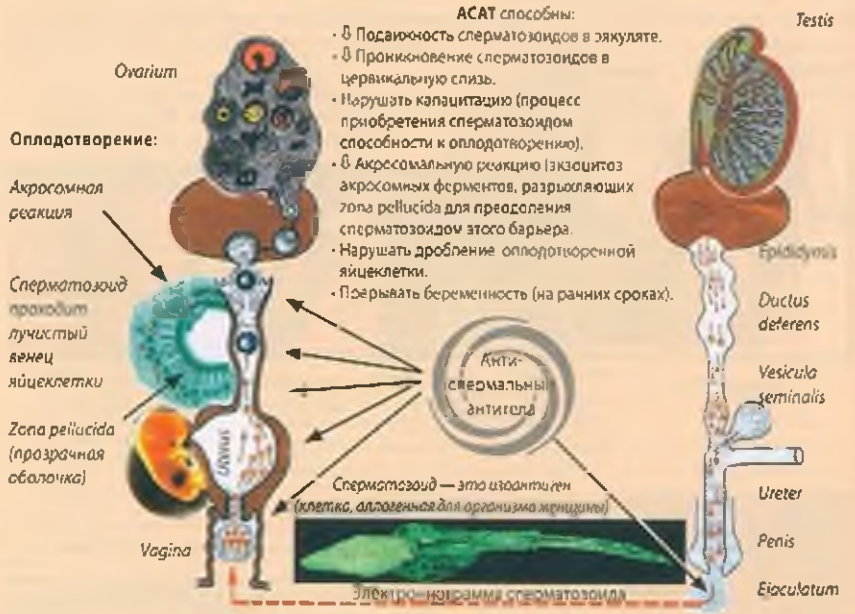
Изоиммунная форма «совместного» бесплодия является причиной ~10% всех бесплодных браков. При этом у супругов не обнаруживается каких-либо заболеваний, которые могли бы быть причиной бесплодия (каждый из них в отдельности может проявить фертильность /лат. fertilis — плодородность/ при смене партнера).

Патогенетическая основа:

I. Выработка в половых органах женщины антиспермальных антител (АСАТ)

II. Повышенная степень гистосовместимости супругов

> **АСАТ** — это антитела (IgG, иногда — IgA и IgM) к антигенам мембран эякулированных сперматозоидов; обнаруживаются в цервикальной слизи, эякуляте и сыворотке крови.



Обычно супруги имеют низкую степень гистосовместимости (это N), что обеспечивает сенсибилизацию партнерши растворенным в эякуляте трофобластлимфоцитперекрестным антигеном (**TLX**). К **TLX** вырабатываются блокирующие антитела IgGI, которые соединяются с эпитопами трофобласта и защищают его от иммунной системы женщины (**ИСЖ**). При повышенной гистосовместимости супругов TLX плохо распознается ИСЖ → ↓ синтез защитных антител IgGI → иммунное поражение незащищенной оплодотворенной яйцеклетки; нарушение имплантации бластоцисты (в матку) и ее отторжение

Факторы защиты сперматозоидов от ИСЖ:

* Наличие в сперме PgE$_2$, полиаминов (спермина, спермидина) и других иммунодепрессоров.
* Мимикрия: а) наличие на сперматозоидах SCA-антигена (сиаферина). SCA аналогичен антигену вагинальной и цервикальной слизи ; продуцируется в семенных пузырьках, обволакивает сперматозоиды и защищает их от факторов местного иммунитета;

  б) способность сперматозоидов десорбировать поверхностные аутоантигены или сорбировать антигены из женских половых путей.

АСАТ вырабатываются при дефиците данных факторов в условиях нарушения сперматогенеза (в яичке) или функционального созревания сперматозоидов (в эпидидимисе).

Перестраивать ИСЖ с повышением продукции АСАТ *могут антителы сперматозоидов и семенной плазмы (их обнаружено ~30), модифицированные при воспалительных заболеваниях органов репродукции мужчин. Развитию данной формы бесплодия способствует полиандрия (от поли... + греч. andros — мужчина)*

Нейрогенные расстройства движений. Парезы, параличи

Гипокинезии — это тип двигательных расстройств, выражающийся в непроизвольном ограничении объема, количества и скорости произвольных движений — парезы (греч. paresis — ослабление) или их полном отсутствии — параличи (греч. paralysis — полное отсутствие).

Виды параличей (парезов)

По распространенности

По тонусу пораженных мышц

1. Вялые
(тонус мышц снижен или отсутствует)
2. Спастические
(тонус мышц повышен по «пружинистому типу»)
3. Ригидные
(тонус мышц повышен по «пластическому (восковому) типу»)

По уровню нарушения нервного контроля

1. Центральные
(поражен центральный нейрон пирамидной системы)
2. Периферические
(поражен периферический нейрон пирамидной системы)
3. Экстрапирамидные
(поражена стриопаллидарная система)

По происхождению

1. Органические:
при органических поражениях нервной системы (геморрагические и ишемические инсульты, травмы, опухоли, воспаления, дегенеративные процессы...)
2. Функциональные:
психогенные (напр., при истерии) и рефлексогенные (при ↑ тормозных нисходящих цереброспинальных влияний)

Проявления паралича обусловлены выпадением нисходящих тормозных влияний на периферические мотонейроны

Нейрогенные миопатии. Денервационный синдром

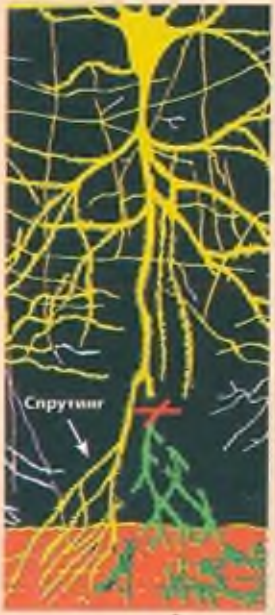
Денервационный синдром — комплекс изменений, возникающих в постсинаптических структурах (нейронах, тканях и органах) при лишении их нервных (импульсных и неимпульсных) регулирующих воздействий.

Полная денервация мышц у человека встречается относительно редко — в основном, при тяжелых травмах, грубых поражениях передних рогов спинного мозга или их аксонов

Постденервационные процессы

Как правило, поражения нервной системы приводят к частичной денервации мышц (повреждается лишь часть мотонейронов или аксонов), т.е., по сути, к развитию «Денервационно-реиннервационного» синдрома, отличительной особенностью которого является возможность восстановления иннервации (реиннервация) мышцы благодаря процессу компенсаторной регенерации поврежденного и соседних интактных аксонов.

Терминальный «спрутинг» (от англ. sprout — отросток) — разрастание и ветвление конечных немиелинизированных терминалей аксона



Мышечные волокна

Фибрилляция денервированной мышцы (запись спонтанной электромиограммы)

Проявления денервационного синдрома

- Диссерментоз (результат изменения состояния генетического аппарата клеток, лишенных действия трофогенов)
- Эмбрионизация метаболизма (активация анаэробного гликолиза и пентозофосфатного цикла, снижение процессов окисления)
- Ультраструктурные дистрофические процессы (начиная с митохондрий) → → → → денервационный тип атрофии
- Аутоаллергическое поражение денервированной мышцы (результат синтеза «чужеродных» белков)
- Повышение чувствительности мембраны мышечного волокна к ацетилхолину — недостающему медиатору (результат активации синтеза белкового компонента ацетилхолиновых рецепторов — появления на мембране внесинаптических холинорецепторов — феномен «растекания рецепторов», обладающих способностью продолжительно активировать натриевые каналы)
- Нестабильность и снижение уровня потенциала покоя мембран
- Фибрилляция мышц (из-за генерации спонтанных потенциалов действия)
- Снижение резистентности к инфекции и другим повреждающим факторам

Коллатеральный «спрутинг» — новые ответвления последних перехватов Ранвье

Нейрогенные расстройства движений. Гиперкинезии

Гиперкинезии — *это тип двигательных расстройств, характеризующийся избыточностью непроизвольных движений (гл. образом — сокращениями мышц конечностей и лица).*

Виды гиперкинезий

по происхождению

1. Первичные

- Наследственные (при заболеваниях ЦНС — болезни Паркинсона, хорее Хантингтона, семейных миоклониях...)

2. Симптоматические

- Врожденные (при родовых травмах, гипоксии плода)
- Приобретенные (при функциональных [неврозы] и органических поражениях головного мозга (чаще всего экстрапирамидной системы): энцефалиты, опухоли, черепно-мозговые травмы, интоксикации, гипоксия, нейроинфекции...)

по распространенности

1. Локальные
(сокращения отдельных мышц или мышечных волокон)

2. Генерализованные
(сокращения больших групп мышц)

по характеру расстройств

1. Дистонии

непроизвольные насильственные медленные сокращения мышц конечностей, туловища, шеи, лица:

- *Генерализованная форма* (аутосомно-доминантный тип наследования)
- *Локальная форма* (спастическая кривошея, блефароспазм...)

2. Атетоз

непроизвольные, ритмические, червеобразные, вычурные движения небольшого объема (чаще всего, пальцев рук)

3. Тики

быстрые стереотипные сокращения мышц, нередко имитирующие произвольные движения (прищуривание глаз, жестикуляция, вздрагивание, иногда — заикание)

4. Хорея

быстрые беспорядочные, неритмичные, нестереотипные насильственные сокращения различных групп мышц:

- *Симптоматическая* (нейроинфекционная, посттравматическая)
- *Хорея Хантингтона* (аутосомно-доминантный тип наследования)

5. Миоклонии

молниеносные непроизвольные сокращения отдельных мышц и мышечных групп

6. Баллизм

крупноразмашистый гиперкинез (чаще рук)

7. Судороги

приступообразные, непроизвольные сокращения мышц различной интенсивности, продолжительности, распространенности:

- ***Клонические*** • ***Тонические***

8. Тремор

ритмические, регулярные, осциллирующие дрожания головы, туловища, конечностей или их частей

Паркинсонизм

патогенетическая основа — наследственный дисбаланс дофамин-, ацетилхолин- и ГАМКергических систем ЦНС (характерны: осанка–руки согнуты из-за сокращения и ригидности сгибателей; напряженное, маскообразное лицо; тремор, дистония)

(по I. Magyar)

Нейрогенные нарушения простой чувствительности

Норма восприятия

Анестезия/аналгезия

(отсутствие чувствительности: тактильной/болевой и др.)

Гиперестезия/гипералгезия

(повышенная чувствительность к раздражителям)

Полиэстезия

(раздражение одной точки воспринимается как раздражение множества точек)

Аллоэстезия

(нанесенное раздражение ощущается в иных областях тела)

Аллохейрия

(нанесенное раздражение ощущается в симметричном участке противоположной конечности)

Исследование **тактильной** (прикосновение иглы) и **болевой** (нанесения легкого укола) **чувствительности**

Механизмы расстройств чувствительности

1. *Рецепторный*

- изменения возбудимости рецепторов (адаптация, дисиония, сдвиги pH, взаимодействие с лигандами)
- изменения количества рецепторов → сенситизация/десенситизация (↑↓синтез/разрушение рецепторов)

2. *Проводниковый*

- поражения чувствит. нервов (травмы, воспаление)
- поражения задних корешков (радикулит, остеохондроз — дистрофические изменения в межпозвоночных дисках, травмы)
- поражения спинного мозга (опухоли, травмы, сирингомиелия, спинная сухотка):
  - ✓ задних канатиков — проприоцептивной чувствительности на стороне поражения
  - ✓ бокового канатика ⇔ на противоположной стороне выпадение болевой и температурной чувствительности
  - ✓ поперечное поражение — **синдром Броун-Секара**, т.е. ↓чувствительности проприоцептивной — на стороне поражения; болевой и температурной — на противоположной стороне

3. *Центральный*

- различные поражения на уровне ядер (в т.ч. таламуса) и коры головного мозга

Астереогнозия — нарушение способности узнавать предметы путем их ощупывания при сохранности тактильной, температурной и проприоцептивной чувствительности (поражение нижней теменной доли)

Общечувствительная зона коры

Моторная зона коры

Таламус

Переключательные ядра продолговатого мозга

Окончания чувствительных волокон в коже и мышце

Пути проведения простых видов чувствительности (3-нейронные)

Рембрандт. Возвращение блудного сына (фрагмент)

Сенсорные расстройства. Боль

Боль — это вид чувствительности, формирующийся при воздействии повреждающих факторов, имеющий ярко выраженный субъективный компонент и сопровождающийся поведенческими и вегетативными реакциями.

Виды боли
(по биологическому значению)

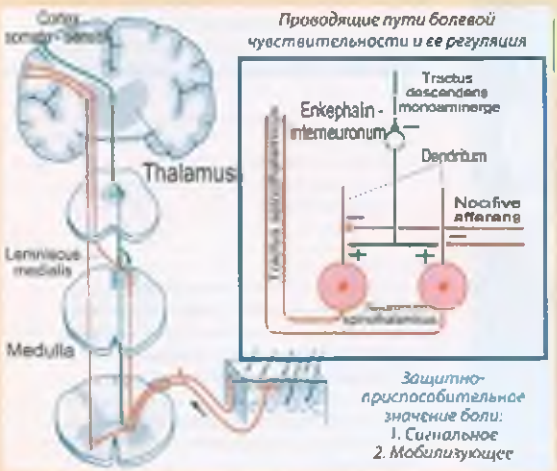
Протопатическая (вторичная) боль:
- ✓ Возникает при грубых повреждениях
- ✓ Отличается высоким порогом восприятия
- ✓ Имеет выраженный негативный характер

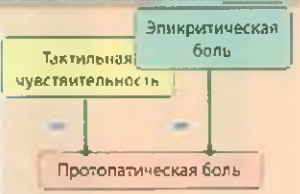
- ✓ Не имеет четкой локализации
- ✓ Отличается продолжительностью
- ✓ Распространяется по тонким С-волокнам в ядра среднего таламуса

Эпикритическая (первичная) боль:
- ✓ Возникает при слабых (сигнальных) воздействиях
- ✓ Отличается низким порогом восприятия и очень коротким латентным периодом

Укус комара под электронным микроскопом

- ✓ Имеет четкую (точковую) локализацию
- ✓ Отличается кратковременностью
- ✓ Распространяется по толстым миелинизированным А-волокнам





Ноцицептивная система включает:
Рецепторы (спец. и неспециализированные); афферентные пути (3-нейронные); корковый анализатор.
- Медиаторы боли: вещество Р, кинины, гистамин, Pg ...

Антиноцицептивная система включает системы:
- ✓ Опиоидергическую (опиаты, энкефалины и эндорфины)
- ✓ Серотонинергическую
- ✓ Норадренергическую
- ✓ ГАМКергическую

Патогенный характер боли определяется
- ✓ ее чрезмерной интенсивностью → шок
- ✓ ее чрезмерной длительностью → истощение, дистрофия
- ✓ утратой качественной адекватности → **фантомные боли** (боли в отсутствующих частях тела), **каузалгии** (жгучие боли при повреждении болевых рецепторов, нервов, ганглиев), **таламические боли** (интенсивные, резистентные к фармакотерапии)

Нейротрофические расстройства

Трофика (греч. trophe — питание) — комплекс процессов клеточного питания, обеспечивающих морфогенез, поддержание структуры и функциональной активности тканей, органов.

Нейрогенная регуляция трофических процессов

Импульсные воздействия → изменения кро- и лимфо-обращения → изменения функции органа

Неимпульсные влияния → изменения эндокринного статуса; прямой нервно-трофический контроль

(Электронная микроскопия)

Аксоплазматический ток (активное перемещение синтезированных в теле нейрона трофогенов по аксону с последующим их поступлением в клетку путем эндоцитоза)

Трофогены:

- **Полипептиды** (напр., фактор роста нервов /NGF/ — стимулирует рост сенсорных и симпатических аксонов; кислый гликопротеин – стимулирует рост аксонов мотонейронов...)
- **Гангиозиды** (сиалогликолипиды) — влияют на рост и регенерацию нейронов, активируют синтез вторичных внутриклеточных мессенджеров...
- **Нейропептиды** (мет-энкефалин, бета эндорфин, тимопоэтин, VIP, субстанция Р...)
- **Гормоны** белковой природы (фрагменты АКТГ, альфа меланостатинстимулирующий гормон, инсулиноподобные факторы роста: IGF I и IGF II)
- **Нейромедиаторы** (ацетилхолин, катехоламины)

→ включаются непосредственно в структурно-метаболические процессы

→ воздействуют на генетический аппарат клетки → долговременные изменения в клетке

Причины нарушения прямого нейротрофического контроля:

1. Изменения количества и спектра синтезируемых трофогенов (нарушения белкового обмена в нейронах, синдром деафферентации, хроническая боль)
2. Снижение аксоплазматического тока (травматические и токсические повреждения аксонов)
3. Уменьшение поступления трофогенов в клетки
4. Недекватная реализация действия трофогенов (предсуществующие повреждения клеток мишеней)

Неврастения

Неврастения (neurasthenia; нервное истощение)

Невроз возникает при психотравмирующем конфликте между возможностями личности и ее стремлениями, завышенными требованиями к самому себе.

Переоценка своих интеллектуальных возможностей → чрезмерная (для данной личности) умственная деятельность → истощение (срыв) ВНД

Цереброастенический синдром:

повышенная возбудимость ЦНС (чрезмерная раздражительность, несдержанность, нетерпеливость, повышенная чувствительность к незначительным раздражителям) с быстрой истощаемостью нервных процессов («раздражительная слабость»), ухудшение памяти и внимания, «подпороговые» депрессивные нарушения, тревожность, общая слабость, снижение работоспособности, эмоциональная неустойчивость, расстройства сна, вегетативные нарушения...

Наиболее частые соматовегетативные расстройства:

- Боли в области сердца
- Слабость и повышенная утомляемость
- Головные боли
- Нарушения сна
- Лабильность пульса и артер. давления
- Тахикардия/брадикардия
- Зябкость и парестезии конечностей
- Отечность лица, век по утрам
- Субфебрилитет
- Сексуальные расстройства (у ♂ снижение полового влечения, ослабление эрекции; у ♀ снижение полового влечения, иногда — аноргазмия)

Когда я просыпаюсь, то не чувствую себя свежим и отдохнувшим: я чувствую себя усталым; мне трудно сосредоточиться на каком-либо вопросе или задаче, мои планы представляются мне настолько трудновыполнимыми, что я легко отказываюсь от них, меня утомляют окружающие люди, мой слух так чувствителен, что это раздражает меня. Моя работоспособность восстанавливается лишь к вечеру; я с трудом засыпаю, ночью неоднократно пробуждаюсь... и т.д.

Характерная суточная динамика утомляемости

«Исповедь» неврастеника

Истерия

***Невроз** обусловлен личностными особенностями реагирования на психотравмирующую конфликтную ситуацию, основу которой составляют **чрезмерно завышенные претензии индивида к окружающим**, сочетающиеся с недооценкой их возможностей и объективных, реальных условий социальной среды.*

Невроз (по МКБ-10 — «диссоциативное расстройство»; «конверсионная истерия»): отличается выраженным **клиническим полиморфизмом и перманентной изменчивостью** психических (поведенческих), соматических (псевдосоматических) и неврологических расстройств функционального генеза

Истерия — это «хамелеон, постоянно изменяющий свои цвета»

Двигательные нарушения
- Суживание границ (без потери сознания, ушибов, непроизвольного мочеиспускания, прикуса языка)
- Парезы и параличи (часто афония — паралич голосовых связок, голос тихий, беззвучный, жалобный, мутный — немота)

Сенсорные нарушения
глухота, слепота, потеря обоняния, вкуса и др.

Системно-неадекватное поведение
(больные отличаются повышенной чувствительностью и впечатлительностью, внушаемостью и самовнушаемостью)

Вегетативные расстройства
- Синдром «globus hystericus» (чаще у молодых женщин) — ощущение в горле инородного тела (комка)
- Истерическая рвота (совершается легко, без натуживания и предшествующей тошноты; вегетативные компоненты — потливость, саливация отсутствуют)
- Истерическая гастралгия (желудок — «орган выражения») → гастрокардиальный синдром
- Истерическая аэрофагия → стойкий нарастающий метеоризм → имитация беременности …

Сексуальные расстройства
(импотенция у ♂, снижение либидо у ♀)

«Бегство в болезнь»
Болезненные проявления не вызывают беспокойства у больного, но даже как бы приносят ему удовлетворение, т.к. при этом больному «предоставляется возможность продемонстрировать» окружающим то, к чему привело неисполнение ими его претензий, запросов, требований

Гистрионический тип поведения
(гистрион — актер в Древнем Риме) «демонстративно театральное поведение».
Истерические эмоциональные аффекты (от лат. affectus — состояние переживания) отличаются демонстративностью, наигранностью переживаний и приуроченностью их к совершенно определенным ситуациям. Лишение больного «зрителей» приводит к прекращению приступа истерии

NB! Осознание своего болезненного состояния и необходимости [illegible] из основных признаков, отличающих ***невроз от психических болезней***

Невроз навязчивых состояний

Невроз возникает при психотравмирующем конфликте между желаниями, внутренними потребностями индивида и его личными привязанностями, чувством долга, моральными принципами, общественными устоями.

«Фобический синдром» + «Обсессивно-компульсивный синдром»

Фобический синдром
(фобия от греч. phobos — страх, боязнь) — навязчивое состояние в виде непреодолимой боязни различных предметов, ситуаций, движений, поступков. Содержанием фобии может быть любое явление обыденной жизни.

Примеры:

- Агорафобия — навязчивая боязнь открытых пространств.
- Клаустрофобия — навязчивая боязнь закрытых помещений.
- Гипсофобия — навязчивый страх высоты.
- Мизофобия — навязчивый страх загрязнения.

Характерны также — навязчивые мысли, воспоминания, действия…

Нозофобии — навязчивый страх болезни

Канцерофобия, Сексофобия, СПИДофобия

Обсессивно-компульсивный синдром
(от лат. obsessio — блокада, осада; compulsum — принуждать) —

- ✓ *навязчивые действия* (напр., строго последовательное проведение утреннего туалета, продолжающееся иногда часами; расположение в строго определенном порядке предметов на столе…);
- ✓ *движения* (напр., постукивание «по дереву», постоянное стряхивание «пыли» с одежды, непременно-повторное мытье рук при мизофобиях) и др. ритуалы, ***имеющие, по мнению больного, «защитно-охранительный» характер.***

N8! Насильственность (компульсивность) в переживаниях и поведении больного — самый устойчивый к лечебной коррекции элемент болезни

Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (Alzheimer A.) — дегенеративное заболевание головного мозга, проявляющееся снижением интеллекта; одна из самых распространенных форм деменции (dementio; лат. от de- + mentis – ум, разум — слабоумие). Самое раннее начало заболевания зафиксировано в 28 лет, но обычно оно проявляется после 40–50 лет.

Причина болезни неизвестна. Проводятся интенсивные исследования, направленные на выяснение роли вирусной инфекции, наследственности, патологических иммунных реакций, экологических факторов в развитии болезни. Допускается этиологическая роль инфекционных белков — прионов, т.к. известные прионные болезни относятся к группе нейродегенеративных заболеваний. Ген прионного белка PrP^{c} — PRNP картирован в 20-й хромосоме. Созданы трансгенные мыши, экспрессирующие мутировавший PRNP.

Компьютерная модель **аномальных белковых лент** (закрученные нерастворимые нейротоксические фибриллы).

Схема субъединиц, из которых, по-видимому, состоят молекулы аномального белка

Сенильная (старческая) **бляшка** в коре головного мозга (×200) = **дегенерирующие нервные волокна + аномальные белки** (*темные треугольники*)

Отростки нейронов (электрон. микроскопия)

Объективный диагностический критерий болезни — **результаты микроскопического исследования** (чаще, посмертного) **мозговой ткани:**

✓ Обнаружение многочисленных сенильных (амилоидных) бляшек в коре головного мозга (особенно, в лобных долях).

✓ Появление в отростках нейронов фибриллярных сплетений (удлиненных закрученных белковых лент).

✓ Уменьшение числа нейронов в базальных ганглиях и мозжечке.

Биохимический признак:

• Резкое снижение в головном мозге ацетилтрансферазы — фермента, необходимого для синтеза ацетилхолина.

Важный патогенетический компонент болезни — синтез аномального белка и его агрегация в нерастворимые нейротоксические фибриллы, которые забивают отростки нейронов и, тем самым, нарушают проведение импульсов и др. процессы. Ген белка-предшественника фибриллярного компонента амилоида — APP (син. A4) локализован в хромосоме 21(21q21.3–q22.0 APP). Мутация этого гена приводит к синтезу β_1-белка амилоида (Aβ), который составляет ядро сенильных бляшек. Риск развития болезни увеличивается при мутации гена, картированного в хромосоме 14 (14q24.3 АД3). Мутация, способствующая развитию болезни обнаружена также в хромосоме 19 (19cen-q13.2 АД2).

Клиника

Болезнь начинается с постепенного снижения памяти, внимания, интеллектуальных возможностей; все это больные всячески пытаются скрыть от окружающих. В дальнейшем больные перестают ориентироваться в пространстве и во времени; из памяти выпадают накопленные знания, опыт, навыки. Процесс выпадения идет от настоящего к прошлому, т.е. забываются сначала ближайшие по времени события, а потом — более отдаленные. Вначале страдает память на имена, даты, термины. Далее присоединяются нарушения запоминания: больные начинают путать хронологическую последовательность событий, не способны сообщить свой домашний адрес (при этом могут вспомнить адрес местожительства в юности). Выйдя из дома, не находят обратной дороги; людей из ближайшего окружения называют чужими именами, в т.ч. именами давно умерших родственников и знакомых. В конечном итоге, больные, глядя в зеркало, перестают узнавать себя; у них нарушается речь, почерк, возникают эпилептические судороги. Симптомы деменции прогрессируют до такой степени, что больной полностью утрачивает способность к самообслуживанию. Смерть часто наступает во время припадка или в связи с присоединившейся инфекцией.

Феномен эксайтотоксичности

Феномен «эксайтотоксичности» [excitotoxicity] (от англ. excite — возбуждать + toxin) — один из основных неспецифических механизмов повреждения нейронов возбуждающими аминокислотами при сосудистых поражениях головного мозга (инсультах); эпилепсии; различных формах деменции; болезнях Альцгеймера, Гентингтона, Паркинсона; боковом амиотрофическом склерозе; травмах головного и спинного мозга.

Патогенетическую основу феномена составляет избыточный выход в постсинаптическую щель (под воздействием различных экзо- или эндогенных факторов) возбуждающих нейротрансмиттеров — глутамата и аспартата, что обусловливает гиперактивацию специфических постсинаптических рецепторов и, как следствие, нарушение проницаемости ионотрофных каналов, регулирующих вне- и внутриклеточное содержание ионов.

Глутаматные рецепторы:

I. Ионотропные

NMDA (N-methyl D-aspartate).

AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid).

Kainate-рецепторы.

II. Метаботропные

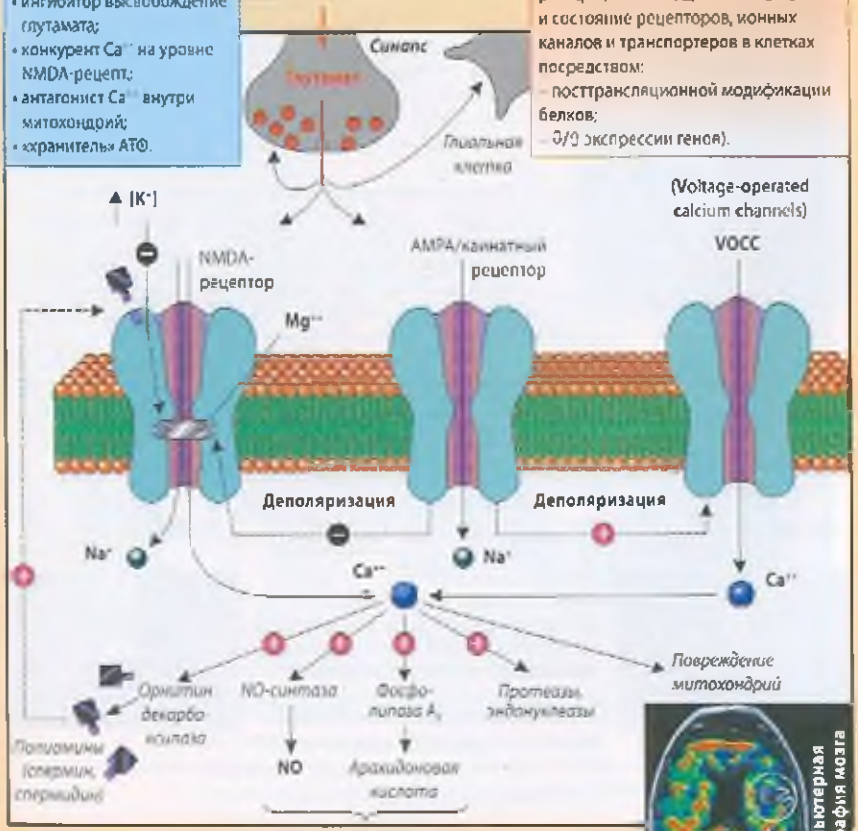
(эти рецепторы, в основном, управляют вторичными мессенджерами, включая G белок; запускают метаболические реакции, изменяющие количество и состояние рецепторов, ионных каналов и транспортеров в клетках посредством:

– посттрансляционной модификации белков;

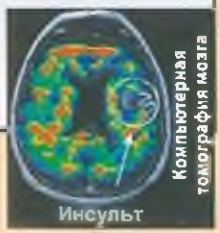
– д/д экспрессии генов).

Mg^{++} — фактор антиэксайтотоксичности:

- ингибитор высвобождение глутамата;
- конкурент Ca^{++} на уровне NMDA-рецепт;
- антагонист Ca^{++} внутри митохондрий;
- «хранитель» АТФ.



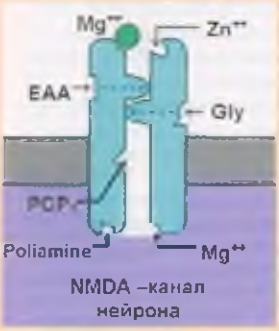
(Схема по Scatton, Szatkowski, Atwell, Feldman, 1994)



(съемка С.П. Морозова)

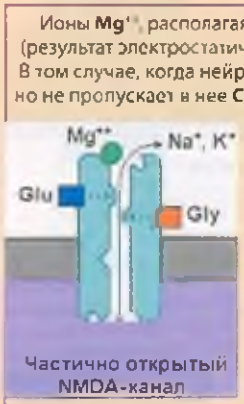
NMDA-рецепторы и эксайтотоксичность

Ключевую роль в развитии феномена нейротоксичности играют **В**озбуждающие **А**мино**К**ислоты (**ВАК**) [**E**xcitatory **A**mino**A**cid, **EAA**] — **глутамат и аспартат,** реализующие свои эффекты через **рецепторы — ионные каналы** (преимущественно), а также — метаботропные рецепторы.

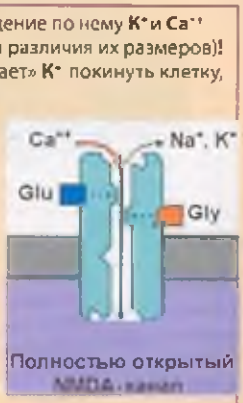


Сайты NMDA-рецептора — места связывания для:
✓ Глутамата и Аспартата – **EAA** ; ✓ Глицина – **Gly**
(для открытия NMDA-канала необходимо связывание 2-х сайтов — EAA и Gly — это его уникальная особенность!)
✓ Ионов цинка — **Zn^{++}** (антагонист сайтов EAA и Gly)
✓ Ионов **Mg^{++}** (антагонист сайта EAA)
✓ Полиаминов – **Poliamine** (функция сайта пока неизвестна)
✓ **Фосфорилирования** (на схеме не показан); с этим сайтом могут связываться ферменты, увеличивая или уменьшая активность рецептора
✓ Фенциклидина (PCP), кетамина, МК-801 ... - **PCP_1**
(связывание этого сайта указанными наркотиками/анальгетиками может «забивать» канал)

Ионы **Mg^{++}**, располагаясь у входа в канал, регулируют перемещение по нему **K^+** и **Ca^{++}** (результат электростатического взаимодействия между ионами и различия их размеров)! В том случае, когда нейрон слабо активизирован, **Mg^{++}** «разрешает» **K^+** покинуть клетку, но не пропускает в нее **Ca^{++}** (NMDA-канал открыт частично).



При этом ион **Mg^{++}** остается на своем месте. Однако, если нейрон активизируется быстро и интенсивно, **Mg^{++}** не удерживается на своем сайте, покидает его, «открывая» канал для **Ca^{++}**
(NMDA-канал открыт полностью).
Проникнув в клетку, **Ca^{++}** нарашивает активацию нейрона и «синаптическую силу». Процесс увеличения «синаптической силы» получил название **«Долговременная Потенциация»** (*«Long-Term Potentiation» — LTP*)



и в настоящее время считается одним из механизмов «обучения» (формирования кратковременной памяти) нейронов..

PS. Допускается: 1. Нормальная NMDA-активность тормозит чрезмерный синтез ацетилхолина и, возможно, дофамина. Блокада NMDA растормаживает выделение этих медиаторов, что приводит к гиперактивности некоторых нейронов ЦНС.
2. Хроническая NMDA блокада может быть причиной, или, по крайней мере, одним из патогенетических факторов шизофрении, болезни Альцгеймера и др.

Шок (виды, критерии)

ВИДЫ ШОКА
(по инициальному патогенетическому фактору)

I. ШОК «БОЛЕВОЙ ЭКЗОГЕННЫЙ»
(вследствие чрезмерной болевой афферентации с **ЭКСТЕРОРЕЦЕПТОРОВ** при воздействии физических и химических факторов, вызывающих тяжелые повреждения — множественные переломы конечностей, термические и химические ожоги и др.)

II. ШОК «БОЛЕВОЙ ЭНДОГЕННЫЙ»
(вследствие чрезмерной болевой афферентации с **ИНТЕРОРЕЦЕПТОРОВ** при тяжелых формах поражения внутренних органов)

III. ШОК «ГУМОРАЛЬНЫЙ»
(вследствие тяжелой экзо- или эндогенной **ИНТОКСИКАЦИИ** /включая действие биологически активных веществ/ при инфекционно-токсических заболеваниях, сепсисе, эксикозе, интенсивном гемолизе, выраженной общей аллергической реакции ...)

IV. ШОК ПСИХОГЕННЫЙ (!?)
(это реактивный психоз?)

«**Шок** (удар; франц. — choc; англ. — shock) — типовой, фазово развивающийся патологический процесс, возникающий вследствие расстройств нейрогуморальной регуляции, вызванных экстремальными воздействиями, и характеризующийся резким уменьшением кровоснабжения тканей, гипоксией и угнетением функций организма» *БМЭ*

ВИДЫ ШОКА
(по этиологии)

- Постгеморрагический
- Травматический
- Ожоговый
- Токсический
- Септический
- Кардиогенный
- Нефрогенный
- Абдоминальный
- Анафилактический
- Гемолитический
- Дегидратационный

К. Брюллов. Последний день Помпеи (фрагмент).

Объективные критерии шока и его тяжести

- АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ (АД)
- ШОКОВЫЙ ИНДЕКС» (ШИ)
- ЦЕНТРАЛЬНОЕ ВЕНОЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ (ЦВД)
- СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС (СВ)
- ДАВЛЕНИЕ ЗАКЛИНИВАНИЯ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (ДЗЛА)
- ОБЩЕЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ (ОПСС)

Гиповолемический (постгеморрагический) шок

ОСТРАЯ КРОВОПОТЕРЯ

СТАДИИ ШОКА

ШОК I ст. — компенсированный обратимый шок («синдром малого выброса»)

ШОК II ст. — декомпенсированный обратимый шок

ШОК III ст. — необратимый шок. *(по Г.А. Рябову)*

Объективные показатели шока

- ***СВ*** ⇩
- ***АД*** ⇩
- ***ОПСС*** ⇧
- ***ЦВД*** ⇩
- ***ДЗЛА*** ⇩

Для определения стадии шока нередко в качестве экспресс-диагностики используется «шоковый индекс» (ШИ) : отношение частоты сердечных сокращений за 1 мин к величине систолического АД в мм рт.ст.

Нормальное значение этого отношения = 0,5;

(60 сокращений за 1 мин/120 мм рт. ст.) *(по П.Г. Брюсову)*

Острая кровопотеря в объеме до 500 мл у взрослого человека практически бессимптомна.

Шок I ст. (кровопотеря 15–25% ОЦК) **ШИ =1,0** (100 уд. в 1 мин/100 мм рт. ст.),
Шок II ст. (кровопотеря 25–45% ОЦК) **ШИ =1,5** (120 уд. в 1 мин/80 мм рт. ст),
Шок III ст. (кровопотеря > 50% ОЦК) **ШИ = 2,0** (140 уд. в 1 мин/70 мм рт. ст).

ШОК I ст.

- ***ЦВД умеренно снижено!***
- ✓ Сознание сохранено (иногда, эйфория)
- ✓ Двигательное возбуждение (не всегда)
- ✓ Бледность кожных покровов
- ✓ Запустевание подкожных вен
- ✓ Тахикардия умеренная
- ✓ Пульс слабого наполнения
- ✓ АД в пределах нормы
- ✓ Олигурия умеренная…

ШОК II ст.

- ***ЦВД низкое; отрицательное!***
- ✓ Сознание спутанное
- ✓ Гиперрефлексия
- ✓ Гиподинамия
- ✓ Кожа холодная, влажная, бледноцианотичная («мраморная кожа»)
- ✓ Акроцианоз
- ✓ Тахикардия (ЧСС 120–140/мин)
- ✓ Одышка
- ✓ АД систолическое ↓
- ✓ АД пульсовое ↓
- ✓ Олигоанурия…

ШОК III ст.

- Сознание отсутствует
- Резкая бледность кожных покровов
- Холодный пот
- Снижение t° тела (гипотермия)
- Тахикардия (ЧСС более 140 уд./мин)
- АД менее 60 мм рт. ст.
- Пульс определяется с трудом
- ***Нарушения микроциркуляции!***
- Признаки поражения кишечника (некроз, отторжение слизистой) → ***аутоинтоксикация***

ПАТОГЕНЕЗ ШОКА

Снижение ЦВД

⇩

ГИПОВОЛЕМИЯ

(синдром малого выброса)

⇩

Гипоперфузия тканей

Активация:

- «системы гипофиз – надпочечники»,
- «ренин-ангиотензин-альдостероновой системы»

Периферическая вазоконстрикция

(кожа, мышцы, кишечник…)

Централизация кровообращения

(головной мозг, сердце, легкие)

Нарушения микроциркуляции

(капиллярно-трофическая недостаточность)

Полиорганная недостаточность

Шок «болевой экзогенный»

Тяжелые механические повреждения тканей

Термические ожоги II–IV степени более 15% поверхности тела

Сверхсильная болевая импульсация в ЦНС

Травматический шок

Ожоговый шок

Активация симпатической и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой систем

Гиперкотехоламинемия

I. Эректильная фаза шока
(при ожоговом шоке более выражена и продолжительна)

Посттравматическое кровотечение (часто!)

II. Торпидная фаза шока
(от лат. torpidus — оцепеневший)

Интенсивная плазморея

Гипоксия

Выраженная гиповолемия
(уменьшение ОЦК на 25% и более!)
Нарушения микроциркуляции

Патогенетические факторы ожоговой болезни:

- **Острая ожоговая токсемия** (гипоксическое повреждение периферических органов вследствие затянувшегося «централизации кровообращения»)
- **Кишечная аутоинтоксикация** (вследствие ишемии кишечника)
- **Септикотоксемия** («ожоговая инфекция»)

Возможные (наряду с характерными шоковыми реакциями) **расстройства:**

- Респираторный дистресс-синдром взрослых («шоковое легкое»).
- ДВС-синдром.
- Жировая эмболия.
- Проявления первичного повреждения опорно-двигательного аппарата, грудной клетки, внутренних органов.

Эвакуационный пункт

«С оторванной рукой или ногой лежит такой окоченелый на перевязочном пункте. Он не кричит, не вопит, не жалуется, не принимает ни в чем участия и ничего не требует; тело его холодно, лицо бледное, как у трупа; взгляд неподвижен и обращен вдаль; пульс как нитка, едва заметен под пальцем и с частыми перемежками. На вопросы окоченелый или вовсе не отвечает, или только про себя, чуть слышным шепотом; дыхание тоже едва приметно…»

Н.И. Пирогов «Начала общей военно-полевой хирургии»

Септический шок

Септический шок (синонимы: токсико-инфекционный шок, эндотоксиновый шок, бактериемический шок, инфекционно-токсический шок) — типичный представитель «гуморальных» шоковых состояний. В развитии шока ключевую роль играют **эндотоксины** — продукты распада различных инфекционных микроорганизмов (в основном, грамотрицательных бактерий), а также — физиологически активные вещества (прежде всего, **цитокины**) — медиаторы системной неспецифической реакции организма («ответа острой фазы»).

В последние годы отмечено увеличение частоты развития септического шока. В США ежегодно регистрируется 200 000 случаев септического шока, половина из них заканчивается летальным исходом.

Причины:

- Перитонит.
- Пиелонефрит.
- Пневмония.
- Панкреонекроз.
- Эндометрит (септические роды, аборт).
- Абсцесс и др. формы инфекц. патологии.

Шок возникает не только под влиянием эндотоксинов грамотрицательных бактерий (в том числе, **липополисахаридов (LPS**:). Часто причиной его развития являются другие бактериальные факторы, в том числе: пептидогликаны, экзоэнтеротоксины, экзоиммунотоксины (суперантигены)..

Клинические проявления:

- Лихорадка/гипертермия (t° тела > 38°С), возможна гипотермия (t° тела < 36°С)!
- Тахикардия (ЧСС > 90уд./мин)!
- Тахипноэ (ЧД > 20 уд./мин) или гипервентиляция ($PaCO_2$ < 32 мм Hg)!
- Лейкоцитоз (L >12,0 x 10^9/л) или лейкопения (L < 4,0 x 10^9/л)!
- Психические расстройства, нарушения сознания.
- Острая артериальная гипотензия.
- Нарушения микроциркуляции (в гипердинамической фазе кожные покровы сухие, тёплые, иногда — даже горячие на ощупь); в гиподинамической — кожа влажная, холодная, «мраморная».
- Олигурия ….

ПАТОГЕНЕЗ ШОКА:

Прямое токсическое действие на внутренние органы (сердце, легкие, мозг, печень, почки..)

Выраженная септицемия/эндотоксинемия

↓

Активация системы фагоцитирующих мононуклеаров

↓

⇧ Синтез ранних цитокинов TNF-α (!), IL-1, фактора активации тромбоцитов (PAF) и др. медиаторов воспаления

↓

⇧ Синтез поздних цитокинов IL-6, IL-8, IL-9, IL-11; Pg, тромбоксанов, лейкотриенов, NO, активных форм кислорода; активация прокоагулянтов…

↓

Нарушение микроциркуляции (шунтирование, сладжирование, микротромбообразование…)

↓

Капиллярно-трофическая недостаточность

↓

Полиорганная недостаточность

LPS

«Периферическая» вазодилатация / раскрытие A–V анастомозов (⇩ ПСС)

↓

⇧ A–V сброс (некоторое ⇧ ЦВД)

↓

Компенсаторное ⇧ СВ, ⇧ АД сист. (ДЗЛА — низкое)

ГИПЕРДИНАМИЧЕСКАЯ ФАЗА ШОКА

Дальнейшая вазодилатация (особенно, вен)

↓

⇩ Венозный возврат

↓

⇩ СВ, ⇩ АД сист.

↑

⇩ Сократимость миокарда

ГИПОДИНАМИЧЕСКАЯ ФАЗА ШОКА

«Думы о шоке» (по Тициану)

Синдром полиорганной недостаточности

Синдром полиорганной недостаточности — СПОН (англ. multiple organ failure) — это типовая системная неспецифическая форма патологии, закономерно развивающаяся при различных критических состояниях организма. Патогенетическую основу СПОН составляет генерализованное действие медиаторов системного компонента воспалительного процесса («Синдрома системной воспалительной реакции» — ССВР; англ. «Systemic Inflammatory Response Syndrome» — SIRS[1]). СПОН характеризуется множественным (одновременным или последовательным) тяжелым поражением жизненно-важных органов и систем, которое не может быть ликвидировано без врачебного вмешательства (на долю СПОН приходится ~75–80% общей летальности).

Инфекция (бактерии, вирусы…). Острая кровопотеря. Грубые травмы. Тяжелые формы воспаления. Обширные операции…

↓

I. Фаза индукции
«Стресс-реакция» (нейрогормональный ответ)
⇨ «Системная гуморальная реакция» (синтез и секреция медиаторов ССВР)

↓

II. Фаза метаболического ответа
Развитие синдрома «гиперметаболизма» или «гиперкатаболизма» — мобилизация энергетических ресурсов организма (NB! сочетается с толерантностью тканей к питательным веществам) и их перераспределение (прежде всего, в костный мозг, лимфоидную ткань, печень) с целью создания неблагоприятных условий для действия патогенных (в т.ч. инфекционных) факторов и сдерживания масштаба повреждения. Переход на эндогенные источники энергии (**синдром «аутоканнибализма»**) с целью «сэкономить» на работе ЖКТ путем ингибирования аппетита, подавление процессов всасывания, секреции, переваривания в кишечнике; снижения интестинального кровообращения; структурных изменений щеточной каймы (включая апоптоз энтероцитов), с одной стороны, приводит к развитию **синдрома «мальабсорции»** и дисбактериозу, с другой — **синдрома «кишечной аутоинтоксикации»** (результат нарушения барьерной функции кишечной стенки).

↓

III. Фаза вторичной аутоагрессии
Формирование развернутой клинической картины СПОН, включающей: РДСВ, острую почечную недостаточность, острую печеночную недостаточность, ДВС синдром; «энцефалопатический синдром», синдром «энтеральной недостаточности», вторичный иммунодефицит, «интоксикационный синдром»…

[1] *Понятие «SIRS» введено конференцией американской коллегии врачей и общества критической медицины США с целью внесения терминологической ясности при характеристике больных в условиях развития сепсиса.*

Оценка степени тяжести синдрома полиорганной недостаточности [СПОН] по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment [SOFA] Score)

Оценочные критерии шкалы SOFA

I. Индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2)
II. Уровень среднего АД (расчетная величина)
III. Уровень общего билирубина крови
IV. Уровень креатинина крови (или суточный диурез)
V. Количество тромбоцитов
VI. Функциональное состояние ЦНС (по шкале Глазго)

Шкала SOFA *разработана Рабочей группой Европейского общества интенсивной терапии для диагностики, оценки динамики развития и прогноза СПОН с септическим компонентом.*

Количественная (в баллах) оценка недостаточности органов и систем

- Информация собирается в течение суток и оценивается по 4-балльной шкале.
- Чем выше балл, тем больше недостаточность оцениваемой системы или органа.
- SOFA индекс равен сумме всех шести баллов; чем он выше — тем тяжелее СПОН.

I. Индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2):

- менее 400 мм рт. ст. = 0
- 300–399 мм рт. ст. = 1
- 200–299 мм рт. ст. = 2
- 100–199 мм рт. ст. = 3
- менее 100 мм рт. ст. = 4

II. Среднее артериальное давление:

- более 70 мм рт. ст. = 0
- менее 70 мм рт. ст.:

a) без использования вазоконстрикторов = 1
b) при использовании допамина (<5 мкг/кг в мин) = 2
c) при использовании допамина (5–15 мкг/кг в мин), адреналина/норадреналина (<0,1 мкг/кг в мин) = 3
d) при использовании допамина (>15 мкг/кг в мин), адреналина/норадреналина (>0,1 мкг/кг в мин) = 4

Палата интенсивной терапии

III. Общий билирубин:

- менее 20 мкмоль/л = 0
- 20–32 мкмоль/л = 1
- 33–101 мкмоль/л = 2
- 102–204 мкмоль/л = 3
- более 204 мкмоль/л = 4

V. Кол-во тромбоцитов (мл)

- более 150000 = 0
- 100000–149999 = 1
- 50000–99999 = 2
- 20000–49999 = 3
- менее 20000 = 4

IV. Креатинин/суточный диурез:

- Креатинин < 100 мкмоль/л = 0
- Креатинин 100–170 мкмоль/мл = 1
- Креатинин 171–299 мкмоль/л = 2
- Креатинин 300–400 мкмоль/л = 3
- Креатинин > 440 мкмоль/л = 4
- Суточный диурез 200–499 мл = 3
- Суточный диурез < 200 мл = 4

VI. Оценка ЦНС по шкале Глазго (GCRS):

- Больной контактен, адекватен, алло- и аутопсихическая ориентация не нарушены, критика сохранена (GCRS = 14–15) = 0
- Торможение или возбуждение ЦНС с сохранением алло- и аутопсихической ориентации, критика сохранена (GCRS = 11–13) = 1
- Возбуждение или торможение ЦНС с нарушением алло- и аутопсихической ориентации, критика нарушена. (GCRS = 8–10) = 2
- Кома II–III ст. (GCRS = 6–8) = 3
- Глубокая кома (GCRS = 3–5) = 4

СПОН с тремя и более органными дисфункциями сопряжен с высоким риском развития летального исхода.

Клиническая смерть и постреанимационная болезнь

Тяжелые отравления организма

Тяжелые механические травмы

Массивная кровопотеря

Тяжелые септические состояния

Грубые повреждения миокарда

Коматозные состояния

Остановка кровообращения

Прекращение внешнего дыхания

О, боги! Помогите!!

Слава богу! И реаниматологии!

Патогенетические факторы прекращения функций

- Нарушение нейрогуморальной регуляции
- Нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции
- Интоксикация межуточными метаболитами
- Накопление БОВ
- Дисиония
- Ацидоз
- ГИПОКСИЯ

Рафаэль. Эскизы к картине «Эпоха Возрождения»

«У постреанимационной патологии **уникальная этиология** — сочетание предельно тяжелой гипоксии с реанимационными мероприятиями, т.е. врачебным вмешательством»

Возобновление функций

Возобновление механизмов регуляции гомеостаза

Формирование новых совокупностей патологических процессов и реакций

Постреанимационная болезнь — это не осложнение реанимации, а своеобразная форма патологии, патогенетическую основу которой составляет **принципиально новая совокупность патологических процессов и реакций**, взаимодействие которых и характерная последовательность развития **определяют специфические особенности** клинического течения постреанимационного периода»

В.А. Неговский — основатель реаниматологии, как самостоятельной научно клинической дисциплины

Постреанимационная болезнь (стадии развития)

1-я СТАДИЯ

Ранний постреанимационный период
(в эксперименте: от 1–2 до 6–9 ч;
в клинических условиях: от 10–12 до 20–24 ч)

БЛАГОПРИЯТНОЕ ТЕЧЕНИЕ

2-я СТАДИЯ

Стабилизация основных функций организма и улучшение общего состояния больного (от неск. часов до 2–3 сут)

НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ТЕЧЕНИЕ

причины

- Повторное острое нарушение кровообращения, включая внезапную остановку сердца
- Коагулопатическое кровотечение
- Отек легких или мозга

3-я СТАДИЯ

Быстрое развитие и прогрессирование острой дыхательной недостаточности (чаще на 2–3-и сут; реже — до 10–12 ч или на 5-е сут)

Реанимационные мероприятия, способные провоцировать неблагоприятное течение постреанимационной болезни:

- Вынужденное длительное применение высоких концентраций O_2 при естественном дыхании или ИВЛ
- Массивные, быстрые трансфузии стабилизированной донорской крови, способные приводить к развитию:
  - цитратной интоксикации
  - гипокальциемии
  - клеточной микроэмболии
  - аллергической реакции

(«Синдром гомологичной крови» — как результат иммунной несовместимости)

- Избыточное введение солевых растворов на ранних этапах лечения при относительной недостаточности коллоидов в составе трансфузионных сред
- Необоснованное применение осмотических дегидратирующих средств

4-я СТАДИЯ

Стадия необратимых изменений (продолжительность — от нескольких часов до 1 сут) **с летальным исходом**

Патогенез постреанимационной болезни[1]

Характерные (закономерные) признаки:

Признаки неблагоприятного течения

1-я СТАДИЯ

1. Низкий сердечный выброс
2. Гиповолемия
3. Низкое систол. АД, относит. высокое диастол. АД
4. Нарушенный регионарный кровоток и микроциркуляция (шунтирование, централизация)
5. Олигурия
6. Нарушение КОС (вначале — некомпенсированный метаболический ацидоз, затем — газовый алкалоз)
7. Признаки нарушения других видов обмена:
   - гипергликемия
   - гиперлипидемия
   - гипокалиемия
   - гипернатриемия

- нестабильность систем. АД
- постоянная необходимость трансфузионной терапии для поддержания АД на уровне не ниже 80 мм рт. ст.
- прогрессирующее повышение ЦВД (при относит. низком АД)
- наличие артериальной гипоксемии (P_aO_2 ниже 70 мм рт. ст.), несмотря на спонтанную гипервентиляцию и гипокапнию
- повышенная кровоточивость (коагулопатия потребления)
- трудно компенсируемый лактатацидоз
- клинические признаки отека легких или головного мозга

2-я СТАДИЯ

- Чрезмерное повышение АД
- Чрезмерное увеличение МОК (в 2 раза и больше)
- Увеличение шунтирования кровотока в легких (сброс «справа–налево» до 15–20% сердечного выброса)/отрицательная проба на ингаляцию гипероксической смеси/
- Повторное развитие стойкой гипоксемии (P_aO_2 ниже 70 мм рт. ст.)
- Гипервентиляционный синдром (нарастание спонтанного тахипноэ)
- Рентгенолог. начальные признаки развития шокового легкого
- Выраженная гиперкоагуляция (по данным коагулограммы)
- Сохранение относительной олигурии (диурез менее 30 мл/ч)
- Выраженная азотурия (общий азот мочи более 10 г/сут)
- Гиперлипидемия (опалесценция пробы крови)

3-я СТАДИЯ

- Нарастание артериальной гипоксемии, несмотря на ИВЛ и ингаляционную кислородотерапию
- Нарастание P_aCO_2 при большом минутном объеме ИВЛ
- Прогрессирующее понижение прозрачности легочной ткани по данным рентгеноскопии (респираторного дистресс-синдрома)
- Присоединение банальной инфекции (пневмония, нагноение ран, перитонит, при генерализации инфекции — сепсис)

4-я СТАДИЯ

- Полная несостоятельность самостоятельного дыхания
- Миорелаксация для преодоления асинхронности естественного дыхания и ИВЛ
- Развитие и углубление гипоксической комы
- Предельно низкое P_aO_2 (50–40 мм рт. ст.) при высоком P_aCO_2 (40–45 мм рт. ст.)
- Некомпенсированный метаболический лактатацидоз
- Прогрессирующее снижение массы тела (выраженный отрицательный азотистый баланс: общий азот мочи до 40 г/сут)
- Быстрое прогрессирование пневмонии (абсцедирование, септикопиемия)

[1] на примере ее развития при реанимации после смертельной кровопотери.

Гингивит

Гингивит *(лат. gingiva — десна + itis) — воспаление слизистой оболочки десны; м.б. самостоятельной формой патологии или симптомом общих заболеваний, включая гипо- и авитаминозы, эндокринопатии, поражения системы крови и т.д. Чаще всего возникновение гингивита обусловлено образованием зубного камня, недостаточностью местного иммунитета и нарушением микрофлоры полости рта.*

Здоровые десны (цвет — розовый, плотно прилегают к зубам, не кровоточат.)

ВИДЫ гингивита

I. Локализованный гингивит (син.: папиллит) — **воспаление отдельных десневых сосочков**: может быть причиной:
- *Нарушения межзубных отношений.*
- *Образования зубодесневого канала*

II. Генерализованный (син.: маргинальный) **гингивит**

Острая форма

Основные проявления:
- Самопроизвольные боли в десне, усиливающейся при приеме пищи, пальпации, чистке зубов…
- Выраженная гиперемия, отечность и кровоточивость десны.
- Гиперсаливация.
- Зубодесневое соединение = N.
- Общие признаки воспаления: лихорадка, лейкоцитоз, снижение работоспособности, гипо /анорексия…

Катаральный гингивит

Воспаление всего десневого края

Хроническая форма (~90% всех видов гингивита, чаще — у детей и подростков)

Основные признаки:
- Болезненность десен.
- Неминерализованные зубные отложения (микробный налет ⇨ ⇨ неприятный запах изо рта).
- Положительный симптом кровоточивости при зондировании **десневой борозды.**
- Образование патологических зубодесневых карманов…

Гипертрофический гингивит

Хроническое воспаление десен пролиферативного характера. Наиболее часто встречается в пре- и пубертатном периодах жизни. Гормональная перестройка организма в этом возрасте считается основной причиной данной формы патологии (стимулирующее влияние половых гормонов на пролиферативные процессы). Факторы риска: аномалии развития прикуса, неудовлетворительная гигиена полости рта…

Язвенно-некротический гингивит Венсана (Vincent)

Острое воспаление десен альтеративного характера. Обычно, является **обострением хронического катарального гингивита** в условиях снижения резистентности организма (при инфекционных, аллергических заболеваниях), а также при неудовлетворительном гигиеническом состоянии полости рта, большом количестве кариозных, разрушенных зубов…

Периодонтит

Хронический некротизирующий язвенный периодонтит

Периодонтит (periodontitis; греч. peri — вокруг + odus, odontos — зуб + -itis) — воспаление периодонта.

Периодонт (корневая оболочка, перицемент) — плотная соединительная ткань, заполняющая периодонтальную щель.

Этиологические факторы

✓ Инфицирование периодонта (стафилококки, стрептококки, анаэробы): первичное или вторичное (проникновение микроорганизмов из канала пораженного зуба)

✓ Макро- и микротравмы периодонта, в т.ч. оперативные вмешательства на зубе и в области периодонта (обточка зуба, удаление опухоли, неправильно изготовленные пломбы и зубные протезы, ошибки при проведении ортодонтического лечения (периодонтит чаще возникает в области резцов и клыков, т.к. они чаще подвергаются травматическим воздействиям))

✓ Токсическое воздействие на периодонт сильнодействующих лекарственных средств (мышьяковистая паста, формалин, фенол…), сильных кислот, пломбировочных материалов (фосфат-цемент, резорцин-формалиновая паста и др.

✓ Действие на периодонт антител (аутоантител) при первичном поражении зубов — пульпите, кариесе…

Формы периодонтита

А. По локализации воспалительного процесса в пародонте:

Верхушечный (апикальный)

Краевой (маргинальный)

Б. По течению и характеру воспаления:

Острый (серозный, гнойный)

Хронический (гранулирующий фиброзный, кистозный)

Периодонтит

Острый периодонтит

А. Симптомы:

✓ Резкая боль в области зуба.

✓ Патологическая подвижность зуба.

✓ Отечность десны, губы, щеки.

✓ Гиперемия десны.

✓ Субфебрильная лихорадка.

✓ Увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов.

Б. Возможные осложнения:

✓ Околочелюстной абсцесс.

✓ Остеомиелит челюсти…

Хронический периодонтит

(вялотекущее рецидивирующее воспаление)

Проявления:

- Чувство дискомфорта в ротовой полости;
- Неприятный запах изо рта.
- Свищи в десне.
- Зубной кариес.
- Кистоз челюсти (иногда)…

Абсцесс

Пародонтит

Пародонтит — это форма патологии, обычно начинающаяся с инфекционного воспаления десны, которое в дальнейшем охватывает все структуры пародонта, и характеризуется постепенным разрушением зубодесневого соединения и деструкцией альвеолярной костной ткани, поддерживающей зубы.

Этиологические факторы

Алиментарные

Несбалансированное питание:

а) по составу пищи (недостаток белков, витаминов; избыток углеводов);

б) по физическим свойствам пищи (рафинированная пища не способствует очищению зубов; слишком грубая пища увеличивает нагрузку на пародонт при жевании)

Местные

- *Зубной налет/зубной камень* (содержат огромное количество микробов).
- *Неправильный прикус* (неадекватная нагрузка на пародонт, нарушение самоочищения полости рта).
- *Неудовлетворительная гигиена полости рта.*
- *Различные травмы* (в т.ч. от нависающих краев пломб или неправильно изготовленных коронок)…

Общие

Соматические болезни (>30 нозолог. форм), характеризующиеся снижением противоинфекционной резистентности организма (сахарный диабет, нефролитиаз, заболевания сердечно-сосудистой системы, язвенная болезнь желудка, поражения ЦНС, СПИД и т.д.)

Хронический пародонтит

Проявления пародонтита:

✓ Расшатанность зубов.
✓ Кровоточивость десен.
✓ Неприятный запах изо рта.
✓ Нарушения положения зубов.
✓ Появление щелей между зубами
✓ Гноетечение из зуба (абсцесс зуба).
✓ Боль…

Микрофлора полости рта

Быстропрогрессирующий («агрессивный») пародонтит — форма патологии, вызываемая специфическими микроорганизмами: Porphyromonas gingivalis, Actinobacillus, Actinomycetes comitans, Prevotella intermedia. Данная микрофлора проявляет резко выраженное синергическое взаимовлияние, обусловливает развитие грубой деструкции пародонта и способна подавлять механизмы клеточный противоинфекционной защиты.

Патогенез пародонтита.

Активация микрофлоры в полости рта (массивные микробные скопления, выделяющие ферменты и токсины) ⇨ Гингивит (обычно — рецидивирующее течение, выраженность проявлений неодинакова у разных больных) ⇨ Преодоление воспалением «основного барьера» — зубодесневого соединения ⇨ Распространение воспалительного процесса на подлежащие ткани ⇨ А. Формирование пародонтального канала, в котором микробные скопления «надежно» скрыты и не удаляются при чистке зубов. Б. Размножение в глубине таких карманов наиболее агрессивных микробных видов — анаэробов, спирохет и др. В. «Утечка» из пародонтальных карманов и проникновение в подлежащие ткани микробных ферментов и токсинов ⇨ Разрушение пародонта (формирование пародонтита).

Сиалоадениты. Сиалоаденозы

Сиалоаденит
(sialoadenitis: греч. sialon слюна + adén — железа + -itis) — воспаление слюнной железы. Сиалоадениты составляют 2–7% от общего количества стоматологических заболеваний.

Сиалоаденоз
(sialoadenose: греч. sialon+ adén + oz) очаговое или диффузное гиперпластическое (с явлениями дистрофии) поражение слюнных желез. Дистрофические изменения предшествуют воспалительному процессу в железе (сиалоаденоз всегда сочетается с сиалоаденитом).

Сиалоадениты (основные формы)

Острые

I. Бактериальные

а) по пути заражения:
- стоматогенные (через выводной проток железы);
- лимфогенные;
- гематогенные.

б) по характеру воспаления: серозные, гнойные, гангренозные

II. Вирусные
- эпидемический паротит («свинка»),
- гриппозные,
- энтеровирусный Коксаки,

NB! • цитомегаловирусный (вызываются вирусом группы герпеса) — самый тяжелый вирусный сиалоаденит (часто возникает у годовалых детей!)

Хронические

1. По происхождению:

а) первичные (генетически-детерминированные). Факторы риска: стрессы, травмы железы, нарушения питания;

б) вторичные (их возникновению предшествует слалоз-хроническая форма поражения железы [изучена недостаточно]).

2. По локализации:
- паренхиматозный;
- интерстициальный;
- протоковый (сиалодохит)

Сканирующая компьютерная томография (увеличенная околоушная железа подкрашена)

Сиалорентгенография (виден зонд в протоке околоушной железы [*обозначена стрелкой*])

Сцинтиграфия (видна радиоактивная метка в околоушных железах)

Сиалоаденозы (основные формы):

1. Эндокринные (при сахарном диабете, т.к. большие слюнные железы способны компенсаторно гипертрофироваться, вырабатывая инсулин; патологии половых желез, гипертиреозе → гипертрофия вывод. протоков)

2. Нейрогенные (некоторые симпатомиметики, в т.ч. резерпин, изопротеренол могут вызывать задержку слюноотделения → переполнение железы секретом)

3. Алиментарные (голодные/кахектические) [голодание → застой секрета в железе → «питательная свинка» — синдром Обаля (Obal)]

4. Аллергические (синдромы Сьегрена, Микулича, Хеерфорда)

Сиалолитиаз

Сиалолитиаз (sialolithiasis; греч. sialon + lithos — камень; син.: слюннокаменная болезнь) — хроническое воспаление слюнной железы , характеризующееся образованием конкрементов (**слюнных камней**) в теле железы или ее выводных протоках. Наиболее часто поражается подчелюстная железа. **Сиалолитиаз составляет ≈ 50% всех заболеваний слюнных желез.**

Увеличение подчелюстной железы при сиалолитиазе

Гигантский камень в выводном протоке подчелюстной железы (рентгенография)

Этиологические факторы

- Авитаминоз А (интенсивное слущивание эпителия выводных протоков, закисления слюны).
- Системные нарушения минерального (главным образом, кальциевого) обмена.
- Задержка слюноотделения.
- Наследственные энзимопатии.
- Аномалии строения протоков слюнных желез.

Сиалограмма подчелюстной железы при сиалостазе (протоки железы расширены, стрелкой указан суженный участок главного выводного протока)

Состав слюнных камней

Ядра камней, в основном, это органические компоненты: остатки клеток выстилки протоков, бактерии, грибы (ядром может быть конгломерат актиномицетов).

Периферия камней, в основном, это неорганические соли: фосфата и карбоната кальция, калия, натрия, магния, железа.

Основной минерал камней — гидроксиапатит [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$]!

Механизм образования камней

Сиалоаденит ⇨ дисфункция железы ⇨ образование аномальных сиаломукоидов ⇨ отложение на них солей Ca^{+} ⇨ освобождение фосфора (т.к. активизирована щелочная фосфатаза) ⇨ образование гидроксиапатита…

Проявления сиалолитиаза.

При малых размерах камня возникают временное увеличение железы и тупая боль. Большой камень может полностью закрыть просвет протока слюнной железы ➔ острый сиалостаз (прекращение выделения слюны), сильные боли в подчелюстной области (результат растяжения железы слюной), нередко — абсцесс или флегмона железы.

Лечение сиалолитиаза, в основном, хирургическое.

Кандидоз буккальный

Кандидоз (*candidosis; candida* — род дрожжеподобных организмов /грибов/ — – -оз; син.: кандидамикоз) — распространенное инфекционное заболевание кожи, слизистых оболочек (в основном, полости рта, влагалища и внутренних органов), вызываемое грибами рода Candida. Кандидамикоз слизистых оболочек (*candidosis mucosae*) рассматривается в качестве «СПИД-индикаторного» заболевания и в этом качестве буккальный кандидоз (***Candidosis Buccale; CB***) занимает особое положение в патологии полости рта.

Основные причины **CB**:
- Иммунодефициты (недостаточность клеточного иммунитета, в т.ч. при ВИЧ-инфекции) предрасполагают почти исключительно к *candidosis mucosae*.
- Злокачественные новообразования (*candidosis buccale* обнаруживается у 25% больных раком).
- Хронические, тяжелые инфекционные болезни (туберкулез, пневмония и др.)
- Терапия антибиотиками, глюкокортикоидами…
- Другие факторы, снижающие противоинфекционную резистентность организма.

Candida albicans — наиболее частый возбудитель кандидоза. C. albicans — условно патогенный микроорганизм; обнаруживается (в т.ч. в полости рта) у ≈75% стационарных больных.

Местные этиологические факторы **CB**:
- Зубные протезы.
- Нарушения «зубной гигиены».
- Ксеростомия.
- Повреждения слизистой оболочки (лучевая терапия, различная травматизация)…

Основные форма **CB** и их проявления:
А. Псевдомембранозный (желтоватый налет, боли, чувство жжения, дисфагия, дисгевзия — расстройство вкуса).
Б. Острый атрофический (выраженные повреждения слизистой оболочки, интенсивные боли, исчезновение сосочков языка, дисгевзия).
В. Хронический атрофический (признаки хейлита (греч. cheilos — губа) — воспаление слиз. оболочки губ, геморрагии).

Неспецифические факторы противогрибковой защиты, обнаруживаемые в слюне:
- Макрофаги.
- Т- лимфоциты.
- Белки острой фазы.
- Муцин.
- Лизоцим
- Маннозосвязывающий протеин (участвует в адгезии макрофагов к клеткам гриба).

Схема действия гистатина 5 на C. albicans (M. Edgerton et al.)

Хейлит

Специфическое антигрибковое действие слюны обеспечивают низкомолекулярные белки — гистатины. Наиболее активны гистатины 3 и 5 — белки, богатые гистидином (Hst). Основу противогрибкового эффекта гистатинов составляет специфическое взаимодействие («сшивание») Hst с клеточной мембраной C. albicans. Образующийся при этом комплекс массой 73-kDa обусловливает гибель C.albicans, не связанную с лизисом мембраны. Активность гистатинов может уменьшаться при избытке в слюне ионов Ca^{2+} и Mg^{2+}.

Учебное издание

Войнов Владимир Антипович

АТЛАС ПО ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Руководитель научно-информационного отдела
д-р мед. наук *А.С. Макарян*
Главный редактор *А.С. Петров*
Зам. главного редактора *С.А. Дубок*
Ответственный за выпуск *О.В. Жукова*
Редактор *Е.В. Гурина*
Корректор *О.И. Рябчикова*
Компьютерная верстка *Д.Б. Гавриленко*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.02.953.Д.001179.03.05 от 15.03.05.
Подписано в печать 21.05.07.
Формат 70×100/16. Бумага офсетная.
Гарнитура «Newton» Печать офсетная. Объем 16 печ. л.
Тираж 10000 экз. Заказ № 1121.

ООО «Медицинское информационное агентство»
119435, Москва, ул. Погодинская, 18/2
Тел./ факс: 245-67-75
E-mail: miapubl@mail.ru
http://www.medagency.ru
Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Отпечатано в ОАО «Рыбинский Дом печати»
152901, г. Рыбинск, ул. Чкалова, 8

ISBN 5-89481-535-5

9 785894 815350